

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Zürich
Direktor: Prof. Dr. H. v. Meyenburg

Zur Pathologie der Hämochromatose

Hämochromatose als Syndrom

Habilitationsschrift

der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich
zur Erlangung der Venia Legendi
für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie
vorgelegt von

Dr. med. Christoph Hedinger
Prosektor
von Wilchingen (Schaffhausen)

Basel 1953

Druck von Benno Schwabe & Co · Basel



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507223_0043

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Zürich
Direktor: Prof. Dr. H. v. Meyenburg

Zur Pathologie der Hämochromatose

Hämochromatose als Syndrom

Habilitationsschrift

der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich
zur Erlangung der Venia Legendi
für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie
vorgelegt von

Dr. med. Christoph Hedinger
Prosektor
von Wilchingen (Schaffhausen)

Basel 1953

Druck von Benno Schwabe & Co · Basel



Erschienen als Supplementum XXXII (Beilage zu Band 20 [1953], Fasc. 3)
der «Helvetica Medica Acta» Series A

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	5
Literaturübersicht	5
Normaler Eisenstoffwechsel	7
Eisenstoffwechsel bei Hämochromatose	9
Definition	13
Ceroid	15
Untersuchungsmaterial	17
Pathologisch-anatomische Befunde	17
Leber	18
Pankreas	28
Milz	33
Lymphknoten	36
Knochenmark	37
Verdauungstrakt	38
Zunge	38
Oesophagus	39
Magen	39
Dünndarm	40
Dickdarm	41
Peritoneum und großes Netz	41
Haut	41
Nervensystem	44
Hirnhäute	44
Gehirn	44
Plexus chorioideus	44
Periphere Nerven und Ganglien	45
Luftwege und Lunge	45
Herz	46
Aorta und größere Blutgefäße	48
Nieren	49
Bewegungsapparat	52
Muskulatur	52
Gelenke	52
Skelett	53
Endokrines System	57
Hypophyse	57
Schilddrüse	63
Epithelkörperchen	64
Nebenniere	66
Hoden	70
Ovar	72

Pigmentierung	73
Klinische Befunde	76
Besondere Verlaufsformen	78
Grenzfälle	84
Schlußbetrachtung	87
Diagnose	87
Pathologie	88
Klinik	89
Pathogenese	89
Ätiologie	91
Zusammenfassung	92
Kasuistik	95
Literaturverzeichnis	101

Einleitung

Der vorliegenden Arbeit lag ursprünglich die Absicht zugrunde, eine kurze zusammenfassende Darstellung der Veränderungen des endokrinen Systems bei Hämochromatose zu geben. Je länger wir uns mit diesen Fragen befaßt haben, um so mehr drängten sich uns allgemeine diagnostische und pathogenetische Probleme dieser Krankheit auf. Wir können uns des Eindrucks nicht erwehren, daß unter dem Begriff einer Hämochromatose teilweise Krankheitsbilder verschiedener Art zusammengefaßt werden, und haben es uns deshalb zur Aufgabe gemacht, an einer größeren Zahl ausgewählter und selbst histologisch kontrollierter Fälle die wesentlichen Merkmale der Krankheit zu prüfen. In den letzten Jahren sind mehrere ausgezeichnete Arbeiten über Hämochromatose erschienen, unter denen die Monographie von *Sheldon* (162) an erster Stelle genannt werden muß. Von einem Bedarf nach derartigen Übersichten kann jedenfalls nicht gesprochen werden. *Sheldons* Ausführungen, auf die wir vielfach zurückkommen werden, basieren auf einer Kontrolle von 311 aus der Literatur zusammengetragenen Fällen. Wenn wir trotzdem noch einmal den Versuch einer zusammenfassenden Darstellung wagen, so geschieht das aus der Überlegung heraus, daß die vergleichende Untersuchung einer größeren Zahl selbst beobachteter Fälle vielleicht besondere Einblicke in diagnostische Fragen und vor allem auch pathogenetische Probleme vermitteln könnte.

Literaturübersicht

Die erste eingehende Beschreibung eines Hämochromatosefalles dürfte von *Trousseau* (175) stammen. Er schildert in seiner «Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris» die Krankengeschichte eines 28jährigen Diabetikers und lenkt dabei die Aufmerksamkeit seiner Leser auf folgende Besonderheiten:

«Il est bon d'ajouter que cet homme m'avait frappé, dès son entrée, par la coloration presque bronzée de son visage et la couleur noirâtre de son penis. A l'autopsie nous ne trouvâmes aucune altération des capsules surrénales. — Les reins n'étaient ni plus volumineux, ni plus vasculaires qu'à l'état normal: l'affection n'ayant pas duré longtemps, et les urines n'ayant pas eu une excessive abondance, ces organes n'avaient pas d'hypertrophie ni d'hyperémie par excès de fonctionnement. — Il n'en était pas ainsi du foie, qui avait au moins doublé de volume: le lobe droit avait 19 cm de hauteur; le lobe gauche, qui s'étendait jusqu'à la rate, était long de 20 cm et le foie avait une longueur totale de 34 cm. L'organe était granuleux dans toute sa surface; sa couleur était d'un gris jaunâtre uniforme, sa densité considérable: il résistait à la pression et ne se laissait pas pénétrer par le doigt. Il criait sous le scalpel, et la surface de la coupe au lieu d'être lisse, était granuleuse elle-même ...»

Wenige Jahre später, 1871, referiert *Troisier* (174) vor der anatomischen Gesellschaft in Paris über eine ganz ähnliche Beobachtung von Zuckerkrankheit, dunkler Pigmentierung der Haut, Braunfärbung der meisten inneren Organe und hypertrophischer Lebercirrhose bei einem 51jährigen Manne. *Hanot* und *Chauffard* (68) arbeiten 1882 an Hand von zwei weiteren Fällen erstmals das klassische Syndrom von hypertrophischer Pigmentcirrhose der Leber, Melanodermie und Diabetes mellitus heraus und nennen es «cirrhose pigmentaire dans le diabète bronzé». *Gonzales Hernandez* (53) spricht von einer «cachexie bronzée dans le diabète», *Pierre Marie* (117) von einem «diabète bronzé», Bezeichnungen, die sich in der französischen Sprache als Bronzediabetes und Pigmentcirrhose erhalten haben, während in der deutschen Literatur seit *v. Recklinghausen* (141) der Begriff «Hämochromatose» bevorzugt wird. Die Engländer sprechen von «hæmochromatosis», die Amerikaner von «hemochromatosis».

In den folgenden Jahren erscheinen zahlreiche kasuistische Mitteilungen, die zum Teil besonderen klinischen Verlaufsformen (Übersicht bei *Büchmann* und *Schenz* [20], *Posternak* [140]), zum Teil besonderen pathologisch-anatomischen oder pathogenetischen Betrachtungen gewidmet sind (Übersicht bei *Sheldon* [162]). 1935 faßt *Sheldon* (162) in einer ausführlichen Monographie 311 Fälle der Literatur zusammen und gibt auf Grund einer genauen Prüfung aller kasuistischen Mitteilungen einen weiten Überblick über Pathologie und Pathogenese der Erkrankung. Sein Buch stellt eine Fundgrube von Einzelbefunden und Literaturangaben dar und bildet die Grundlage aller späteren Arbeiten, wenigstens im anglo-amerikanischen Sprachbereich. Auf seine pathologisch-anatomischen Ausführungen werden wir später immer wieder zurückkommen. Die Ergebnisse seiner Studien über die Pathogenese faßt er folgendermaßen zusammen: Die Hämochromatose kann nicht als Folge des Diabetes, wie dies *Hanot* und *Chauffard* (68) vermutet haben, aufgefaßt werden. Die Erkrankung stellt auch nicht einfach eine besonders komplizierte Form der Lebercirrhose dar. Immerhin bestehen ganz enge Beziehungen, indem die Hämochromatose offenbar zu einer Leberveränderung vom Aussehen banaler Cirrhosen führt. Nach seiner Ansicht schließt die Hämochromatose als generalisierter Prozeß die umschriebene Krankheit, die Lebercirrhose, quasi ein. Die ausgedehnten sklerotischen Veränderungen werden kaum durch die Pigmentierung an sich verursacht, aber durch sie verstärkt. Hämolytische Prozesse spielen keine Rolle. Auch toxischen Substanzen, wie z. B. dem Kupfer (*Mallory* [116]), mißt er keine Bedeutung bei. Dagegen scheint ihm die Annahme einer Stoffwechselstörung den Tatsachen am ehesten gerecht zu werden, und zwar einer Störung des intracellulären Eisenstoffwechsels. Da die Eisenverteilung bei künstlicher Hämosiderose derjenigen bei Hämochromatose nicht entspricht, ist eine umschriebene Eisenproduktion an einer einzigen Stelle mit Eisenausscheidung, d. h. Eisenmetastasen in anderen Organen unwahrscheinlich. Es handelt sich vielmehr um eine lokale Pigmentbildung in den befallenen Organen selbst, als deren Grundursache er einen «inborn error of metabolism» vermutet,

der besonders bei Männern vorkommt und gelegentlich familiär auftritt. Er betrifft wahrscheinlich den Stoffwechsel aller Körperzellen und äußert sich einerseits in einer Störung des Melaninstoffwechsels mit starker Melaninpigmentierung der Epidermis und Ablagerung von Hämofuscin in glatten Muskelzellen und Bindegewebe – *Sheldon* betrachtet Hämofuscin als eine besondere Form von Melanin –, anderseits in einer Bildung eisenhaltiger Pigmente in zahlreichen Geweben. Die angeborene Störung bedeutet an sich noch keine Krankheit, löst aber in vielen Organen cirrhotische Prozesse und eine pathologische Anhäufung von Stoffwechselprodukten besonders im endokrinen System aus, die ihrerseits für die weiteren Krankheitssymptome, wie Diabetes usw., verantwortlich gemacht werden müssen.

Seither sind viele zusammenfassende Arbeiten über Hämochromatose allein (*Althausen* und Mitarb. [7], *Boulin* [18], *Büchmann* und *Schenz* [20], *Butt* und *Wilder* [22], *Guye* [62], *Hemmeler* [78], *Posternak* [140] u. a.) oder im Zusammenhang mit Untersuchungen über den Eisenstoffwechsel (*Hemmeler* [79], *Schmidt* [153], *Vannotti* und *Delachaux* [181] u. a.) erschienen. Ferner wurden zahlreiche kleinere Mitteilungen über eigenartige Verlaufsformen, besondere diagnostische Methoden oder spezielle pathogenetische Probleme gemacht. Neue Erkenntnisse sind vor allem in der Frage des Eisenstoffwechsels und der Pathogenese gewonnen worden. Eine eingehende Darstellung der gegenwärtigen Auffassungen über den Eisenstoffwechsel würde die Grenzen dieser Arbeit überschreiten. Wir verweisen diesbezüglich auf die Übersichten von *Hahn* (64), *Hemmeler* (79), *Heilmeyer* und *Bege-mann* (76), *Schmidt* (153), *Vannotti* und *Delachaux* (181) u. a.

Eine *Eisenaufnahme* ist unter normalen Bedingungen nur in Magen und Duodenum möglich, da sie anscheinend vorwiegend oder fast ausschließlich an das Vorliegen von zweiwertigem Eisen gebunden ist. Kann das Eisen in zweiwertigem Zustand erhalten werden, so erfolgt aber auch eine Resorption in den übrigen Dünndarmabschnitten, während im Dickdarm höchstens ganz geringe Mengen aufgenommen werden (siehe bei *Hemmeler* [79]). Die Untersuchungen mit radioaktiven Eisenisotopen bestätigen die Tatsache, daß das Eisen nicht einfach proportional der eingenommenen Menge, sondern selektiv je nach dem Eisenbedarf des Körpers resorbiert wird, daß deshalb ein Regulationsmechanismus in der Schleimhaut des Gastrointestinaltraktes vorliegen muß (siehe bei *Hahn* [64]). Nach *Granick* (58) spielt dabei das Ferritin eine entscheidende Rolle. Ferritin, erstmals von *Laufberger* (103) nachgewiesen und vor allem von *Granick* eingehend untersucht, stellt eine Eiweißverbindung mit 23% Eisen dar, in der das Eisen in dreiwertiger Form als Ferrihydroxyd-mizellen vorliegt. Es kann sehr leicht und reversibel abgespalten werden. Dabei bleibt ein farbloser Eiweißkörper, das Apoferritin, zurück (Übersicht bei *Michaelis* [122] und *Hemmeler* [80]). *Granick* (57) konnte auch in der Dünndarmschleimhaut Ferritin nachweisen. Er stellt sich den Regulationsmechanismus, den sogenannten «mucosal acceptor», folgendermaßen vor: Normalerweise sind die Schleimhautzellen des Gastrointestinaltraktes mit Ferritin gesättigt, das mit kleinen intracellulären Mengen des leicht löslichen, zweiwertigen Eisens im Gleichgewicht steht. Ganz ähnliche Verhältnisse liegen in den Zellen der Speicherorgane wie Leber, Milz und Knochenmark vor. Das zweiwertige Eisen all dieser Zellen steht seinerseits im Gleichgewicht mit dem dreiwertigen, an ein Globulin gebundenen Serumeisen. In diesem Zustand erfolgt keine Eisenaufnahme. Die Schleimhaut ist für die Eisenaufnahme sozusagen blockiert (Mucosablock) (*Hahn*, *Bale*, *Ross*, *Balfour* und

Whipple [66]). Benötigt der Körper Eisen, so greift er zuerst auf seine Eisenlager, d. h. das Ferritin in den Speicherorganen, zurück. Erst wenn diese erschöpft sind und der Serumspegel sinkt, wird das zweiwertige Eisen in den Mucosazellen angegriffen, wobei es aber vom Ferritin der Schleimhautzellen nachgeliefert wird. Versiegt diese Quelle schließlich auch, so sinkt der Gehalt an zweiwertigem Eisen in den Schleimhautzellen unter den normalen Sättigungsgrad; der Weg zur Eisenaufnahme aus dem Darm ist freigegeben. Die Verhältnisse scheinen allerdings nicht so einfach zu liegen, da die Eisenaufnahme nicht an den Serumspegel gebunden ist. So betrachtet *Granick* (59) in einer späteren Arbeit das Serumeisen nur als ein passives Element, dessen Spiegel keinen Einfluß auf die Eisenaufnahme ausübt. Er macht dafür vielmehr Redoxsysteme der Zellen verantwortlich, die Ferriionen in die diffundierbaren Ferroionen umwandeln. *Hemmeler* (80), ohne den Mucosablock an sich in Frage zu stellen, mißt dem Ferritin in diesem Zusammenhang nur Schutz- und Speicherfunktionen zu, da das dreiwertige, an sich eiweißfallende Eisen in dieser Form für die Zelle unschädlich ist. Das Vorliegen eines Mucosablockes ist wohl allgemein anerkannt. Doch harret sein genauer Mechanismus noch der weiteren Aufklärung.

Der *Eisentransport* im Blut erfolgt in dreiwertiger Form, wobei das Eisen an eine bestimmte Globulinfraction, das sogenannte Siderophilin, fixiert wird (*Cohn* [32]). Bindungen mit Albuminen (*Neukomm* [127]) lehnen *Wuhrmann* und *Jasiński* (190b) auf Grund ihrer Untersuchungen mit radioaktivem Eisen und Elektrophoresen ab. Vor allem *Laurell* (104) hat gezeigt, daß das verfügbare Eiweiß nur partiell mit Eisen gesättigt ist. Verschiebungen zwischen Sättigungsvermögen und Sättigungsgrad regulieren nach seiner Ansicht die Eisenaufnahme und den Eisenaustausch zwischen den Organen. So soll durch eine Vermehrung des eisenbindenden Proteines oder Senkung der relativen Eisensättigung eine Mobilisierung von Depoteisen und gleichzeitig eine Verbesserung der Absorptionsbedingungen für Eisen aus dem Magendarmtrakt erzielt werden, während durch eine umgekehrte Verschiebung des Verhältnisses die Eisenaufnahme gebremst und die Ablagerung in den Depots erhöht werden. Seine Auffassung berührt sich in manchen Punkten mit der früheren Ansicht von *Granick* (58). Wird bei Eiseninjektionen der Sättigungsgrad überschritten, so verschwindet das überschüssige Eisen in kurzer Zeit, wobei toxische Symptome auftreten. *Granick* (59) nimmt an, daß das Eisen ausgefällt und von Phagoocyten und Lymphknoten aufgenommen werde. Vorübergehend kann aber auch Eisen im Urin auftreten (*Hahn* [65], *Hemmeler* [79] und *Vannotti* [180]). In der Regulation des Serumeisenspiiegels spielt die Leber anscheinend eine wichtige Rolle. Ist ihr Speichervermögen infolge übermäßiger Eisenzufuhr erschöpft, so steigt das Serumeisen an; das überschüssige Eisen fließt schließlich in andere Gewebe ab (siehe bei *Finch* und Mitarb. [48]). *Hemmeler* (79) macht ferner auf den Einfluß der Sexualhormone aufmerksam.

Das *Depoteisen* besteht, wie bereits bemerkt, vorwiegend aus Ferritin. *Granick* (58) konnte dieses bei zahlreichen Tieren und beim Menschen in verschiedenen Organen nachweisen (siehe bei *Michaelis* [122]). Während das Ferritin 15% des Gesamteisenbestandes des Organismus ausmacht, kommt Hämosiderin physiologischerweise nur in kleinen Mengen vor und wird erst bei massivem Eisenangebot in größerem Ausmaße abgelagert. Hämosiderin ist mikroskopisch zu sehen und leicht färbbar, was für das Ferritin nicht zutrifft (siehe bei *Hemmeler* [80]). Ferritin und Hämosiderin stehen einander anscheinend chemisch ziemlich nahe (*Granick* [58], *Hahn* [64]); auch sollen beide in bezug auf die Speicherung keine wesentlichen Unterschiede aufweisen (*Finch* und Mitarb. [48]). *Hahn* (64, 65) vermutet sogar eine mögliche Identität beider Substanzen. Er glaubt, daß das Ferritin als Eisenglobinkomplex dem Häoglobins nahestehende und aus diesem gebildet werde. Eine gewisse Stütze dieser Auffassung bedeutet vielleicht der Befund, daß peroral und intravenös verabreichtes Eisen in Mengen, die den Sättigungsgrad des Serums nicht übersteigen, anscheinend nicht direkt gespeichert und zum Ferritinaufbau, sondern vorwiegend zur Häoglobinsynthese verwendet wird (siehe bei *Finch* und Mitarb. [48], *Hemmeler* [80]). Kleine Eisenmengen werden im Organismus rasch verteilt. Große Mengen führen

dagegen zur Hämosiderose des reticuloendothelialen Systemes, besonders von Leber und Milz (*Neukomm* [126], *Rothlin* [148] u. a.). Aber auch das Leberparenchym selbst, vor allem seine periportalen Abschnitte, schließen Hämosiderin ein. Die Hämosiderose kann zudem andere parenchymatöse Organe wie äußere Zone der Nebennierenrinde, Pankreas und Nieren, vor allem die proximalen gewundenen Kanälchen sowie die Darmschleimhaut befallen (*Finch* und Mitarb. [48]). Das Hämosiderin zeigt nach wenigen Tagen eine Neuverteilung, indem es in der Leber rascher abnimmt als in Milz und Knochenmark (*Andersson* [8a]).

Eine nennenswerte *Ausscheidung* einmal vom Körper aufgenommenen Eisens kommt normalerweise nicht vor. Einzig bei der Frau erreichen die Eisenverluste infolge Blutungen bei Menstruation und Geburt größere Werte. *Hemmeler* (79) rechnet mit 300 mg Eisen pro Jahr für Menstruationsblutungen und 600 mg pro Geburt. In den Nieren erfolgt außer unter den oben genannten Bedingungen keine Eisenausscheidung. Selbst bei massivem Blutabbau treten keine größeren Mengen im Urin auf (*Hahn* [65]). Die Angaben über die Ausscheidung in der Galle differieren stark. Ihr Eisengehalt erreicht anscheinend aber nur unbedeutende Werte, die höchstens bei starkem Blutabbau größere Dimensionen annehmen können (siehe bei *Hemmeler* [79], *Hahn* [65]). Dabei ist die Frage einer allfälligen Rückresorption des Eisens im Darm noch nicht geklärt. Die übrige Darmausscheidung ist praktisch zu vernachlässigen und beruht wahrscheinlich nur auf Desquamation eisenhaltiger Epithelien (*Hahn* [65]). Ein gleicher Vorgang spielt sich auch an Haut, Haar und Nägeln ab, wobei der tägliche Eisenverlust auf diesem Wege von *Hemmeler* (79) auf ungefähr 0,2–1 mg geschätzt wird. *Chevallier* (30) hat auf die Möglichkeit größerer Eisenverluste im Schweiß hingewiesen, ein Ausscheidungsmechanismus, der neuerdings von *Mitchell* und *Hamilton* (123) ganz in den Vordergrund gestellt wird, wobei Mengen bis 6,5 mg Eisen im Tag genannt werden. *Finch* und Mitarb. (48) lehnen diese Angabe auf Grund einer persönlichen Mitteilung von *Moore* über Untersuchungsergebnisse mit radioaktivem Eisen ab. Ein wesentlicher Eisenverlust besteht also auch bei Berücksichtigung aller Möglichkeiten kaum.

Da der Körper, abgesehen von Blutverlusten, praktisch kein Eisen verliert, benötigt er unter stabilen Verhältnissen auch nur ganz geringe Eisenmengen. *Lintzel* (113a) errechnet in Bilanzversuchen den täglichen Minimalbedarf auf 0,9 mg. Bei Frau und Kind sind wegen Blutverlustes und Wachstums größere Mengen notwendig. Nach *Hemmeler* (79) enthält die tägliche Nahrung durchschnittlich 9 mg ionisierbares Eisen, das zur Deckung des normalen Bedarfes genügt. Die Gesamtmenge des im Körper vorhandenen Eisens wird in der Regel mit 4,5 g angegeben. Es verteilt sich nach *Hemmeler* (79) folgendermaßen: Depoteisen 1–2 g, in Fermente eingebautes Gewebeeisen 1 g, Hämoglobineisen 2,3–3,1 g und Myoglobineisen 500–700 mg. *Schmidt* (153) rechnet allerdings nur mit Gesamtmengen von 3–4 g. Die Zentralstelle für die Regulation des gesamten Eisenstoffwechsels verlegt *Hemmeler* (79) auf ein diencephales Zentrum.

Es steht außer Zweifel, daß das totale *Eisen bei Hämochromatose* gegenüber der Norm wesentlich erhöht ist und daß nicht nur eine abnorme Verteilung im Rahmen einer normalen Gesamtmenge vorliegt. Der Eisengehalt der Leber allein überschreitet häufig die Normalwerte um ein Vielfaches. Eine Zusammenstellung derartiger Leberwerte aus der Literatur findet sich bei *Büchmann* und *Schenz* (20). Es muß also eine positive Eisenbilanz vorliegen. Da auch normalerweise praktisch kein Eisen ausgeschieden wird, kann das Grundübel bei Hämochromatose nicht in einer Sperre der Eisenausfuhr liegen, wie das kürzlich noch von *Büchmann* und *Schenz* (20) vermutet wurde. Es bleibt nur die Möglichkeit einer die Norm überschreitenden Eisenaufnahme im Magendarmtrakt, sofern kein Eisen parenteral zugeführt wird.

Eine Eisenaufnahme durch die Lungen fällt wohl kaum in Betracht. Wir konnten jedenfalls bei einem Patienten mit schwerer Eisenlunge keine histologischen Zeichen eines Eisentransportes in andere Organe nachweisen. Die Annahme einer pathologischen Eisenresorption steht im Widerspruch mit verschiedenen früheren Mitteilungen von angeblich normalen Resorptionsverhältnissen bei Hämochromatose (Übersicht bei *Schwartz* und *Blumenthal* [159]). Dabei darf man allerdings nicht vergessen, daß an sich früher normal erscheinende Mengen als pathologisch zu betrachten sind, sobald sie nicht einem tatsächlichen Eisenbedürfnis entsprechen. Da es sich bei der Hämochromatose um ein exquisit chronisches Leiden handelt, kleine Eisenmengen deshalb jahrelang aufgenommen werden können, resultieren schließlich doch recht beträchtliche Gesamtbeträge. In verschiedenen Bilanzversuchen wurde tatsächlich eine deutliche Eisenaufnahme registriert (Übersicht bei *Hemmeler* [78] und *Vannotti* [179]) und von *Dubach*, *Callender* und *Moore* (39a) mit radioaktivem Eisen nachgewiesen¹.

Der Mechanismus der pathologischen Eisenaufnahme ist nicht geklärt. Von verschiedenen Autoren wird ein Versagen des Mucosablockes verantwortlich gemacht. *Granick* und *Michaelis* (60) konnten in einem Falle von Hämochromatose Ferritin in Duodenalschleimhaut, Leber und Milz nachweisen. Nach ihrer Auffassung kann deshalb der Fehler wenigstens in diesem Falle von Hämochromatose nicht am Ferritin oder am Ferritinaufbau liegen. *Granick* (59) vermutet vielmehr eine leichte Vermehrung der Reduktionsfähigkeit der Zelle für Eisen und damit eine Erleichterung des Überganges von Eisen in das Blut. Das Serumeisen ist in der Regel erhöht, wie das schon *Heilmeyer* und *Plötner* (77) nachgewiesen haben; das siderophile Bluteiweiß ist gesättigt. Allfällige Schwankungen führt *Hemmeler* (78) auf infektiöse Komplikationen zurück. Von zahlreichen Autoren wird eine besondere Affinität der Gewebe zum Eisen angenommen. So reiht *Eppinger* (45) die Hämochromatose unter die Speicherkrankheiten der Leber, unter die Thesaurismosen, ein. *Heilmeyer* (75) sieht in der Eisenspeicherung eine Abwehr gegen toxische Einflüsse in den befallenen Geweben. Die Annahme einer besonderen Eisengier der Gewebe ist mit den neuen Erkenntnissen nicht recht vereinbar, daß das Eisen bei Hämochromatose im Bedarfsfalle wieder mobilisiert werden kann. *Davis* und *Arrowsmith* (36) fanden bei einem Patienten mit Hämochromatose histologisch eine deutliche Abnahme des Eisengehaltes der Leber nach verschiedenen Aderlässen. *Beyers* und *Gillow* (10) zeigten bei einem Hämochromatosekranken, daß die durch Aderlässe hervorgerufenen Hämoglobinverluste prompt kompensiert wurden, wobei nach der errechneten Bilanz nicht nur normales Depoteisen, sondern auch pathologisch abgelagertes Eisen zum Hämoglobinaufbau verwendet worden sein mußte. Das Eisen liegt also ähnlich wie bei gewöhnlicher Hämochromatose.

¹ Einzig *Chodos*, *R. B.*, und *Ross*, *J. F.* (Absorption of radioactive iron in normal, anemic and hemochromatotic subjects. *Amer. J. Med.* **14**, 499 [1953]) berichten soeben über Beobachtungen verminderter Eisenresorption bei ausgebildeter Hämochromatose.

siderose in verwendbarer Form vor, was an sich die Möglichkeit schädigender Wirkungen auf die umgebenden Gewebe nicht ausschließt.

Damit berühren wir eine der Hauptfragen der gegenwärtigen Hämochromatoseforschung: *Kann die Eisenablagerung allein – erfolge sie nun in einer physiologischen oder pathologischen Eisenverbindung – für das Vollbild der Hämochromatose, d. h. auch für alle fibrotischen Prozesse und Komplikationen verantwortlich gemacht werden, oder müssen Zusatzfaktoren angenommen werden?* Viele unnötige Diskussionen sind allein durch falsche Anwendung der Ausdrücke Hämochromatose und Hämosiderose heraufbeschworen worden. Beide Begriffe wurden besonders im anglo-amerikanischen Schrifttum einander häufig gleichgestellt, unter Mißachtung der diagnostischen Kriterien für die Annahme einer Hämochromatose (siehe Seite 13). Es ist ohne weiteres möglich, beim Tier durch massive Eisengaben, Hämolyse oder Blutinjektionen eine Hämosiderose zu verursachen. Es ist bisher aber nicht gelungen, im Tierversuch mit Eisen oder Blut eine eigentliche Hämochromatose auszulösen (Andersson [8], Brown, Moore, Reynafarje und Smith [19], Cappell [26a], Hemmeler [80], Muir und Young [124], Polson [137], Rous und Olivier [150] u. a.). Einzig Jaffé (91) will bei derartigen Versuchen Veränderungen gesehen haben, die an eine Pigmentcirrhose erinnern. Auch beim Menschen fehlen eindeutig Anhaltspunkte dafür, daß massive Eisengaben, wie sie heute mit Verwendung der Eisensaccharate möglich sind, eine Hämochromatose verursachen können. Die Eisensaccharate sind allerdings noch zu wenig lange in die Therapie eingeführt, die Beobachtungszeiten bei Tier und Mensch zu kurz, um definitive Schlüsse zu gestatten (Brown und Mitarb. [19], Editorial [40], Holly [85]).

Dagegen mehren sich die Mitteilungen über Fälle von schwerer Hämosiderose nach zahlreichen Bluttransfusionen, wobei häufig der Ausdruck «exogene Hämochromatose» Verwendung findet (Kark [95a], Bomford und Rhoads [17], MacKey [114], Zeltmacher und Bevans [193], Humphreys und Southworth [87], Chesner [29], Levinson und Limarzi [108], Schwartz und Blumenthal [159], Muirhead, Crass, Jones und Hill [125], Wyatt und Goldenberg [191], Brown, Moore, Reynafarje und Smith [19], Gonin, Farre-Gilly, Feraldi und Tolot [52], Cottier [35], Graef, Gordon, Newman, Olivetti und Klein [54] u. a.). Wir sind mit Cottier [35] der Ansicht, daß viele dieser Fälle mit einer eigentlichen Hämochromatose gar nichts zu tun haben, was übrigens von zahlreichen Autoren selbst betont wird, indem sie ausdrücklich von einer Hämosiderose und nicht von einer Hämochromatose sprechen. Die Bezeichnung Hämochromatose ist in diesem Zusammenhang vor allem von Schwartz und Blumenthal (159) in den Vordergrund gestellt worden und ihr Name von einzelnen Autoren wie Norris und McEwen (129a) zu Unrecht auch auf die Transfusionssiderose übertragen worden. Diese stellt an sich nichts Ungewöhnliches dar. Dagegen verdienen die wenigen Beobachtungen eigentlicher Hämochromatose – und solche figurieren sicher unter den oben genannten Mitteilungen (siehe Graef und Mitarb. [54]) – besondere Beachtung, da sie immer wieder als Beispiel einer sekundären, pigmentbedingten

Hämochromatose zitiert und zum Beweis für die cirrhogene Bedeutung der Pigmente herangezogen werden. In keiner dieser Beobachtungen ist jedoch der sichere Beweis einer ätiologischen Beziehung zwischen Transfusionen und Hämochromatose erbracht worden. So fehlen in der Regel genaue Angaben über die zeitlichen Folgen der Veränderungen oder wiederholte Leberbiopsien². Das gleiche gilt besonders auch für die soeben mitgeteilten Fälle von Hämochromatose bei langdauernder peroraler Eisentherapie (*Wallerstein* und *Robbins* [182b, 26b]). *Cottier* (35) vermutet, daß die Hämochromatose in manifester oder latenter Form bereits vorhanden war. Andererseits darf aber auch der Grundprozeß, der die Anämie verursacht und die Transfusionen nötig macht, nicht übersehen werden. So kann der Morbus haemolyticus neonatorum zu Hämosiderose und Cirrhose der Leber führen, wobei die Veränderungen voneinander unabhängig zu sein scheinen. Die Lebercirrhose ist nicht pigmentbedingt, sondern wird offenbar unmittelbar durch die auch zur Hämolyse führende Grundkrankheit ausgelöst (siehe bei *Zollinger* [195]). *Howell* und *Wyatt* (87b) betrachten in einem Falle von Cooley-Anämie mit Hämochromatose ebenfalls das Grundleiden und seine Folgen und nicht die zahlreichen Bluttransfusionen als entscheidend. *Cattan*, *Dausset* und *Pariente* (28) rechnen auch bei Erwachsenen mit der Möglichkeit derartiger Vorgänge. Liegen in der Mehrzahl der Fälle sog. exogener Hämochromatose auch keine ausgesprochen hämolytischen Krankheiten vor, so handelt es sich doch um Patienten mit schweren, therapieresistenten Anämien, die nur mit Bluttransfusionen am Leben erhalten werden konnten und bei denen allfällige toxische Wirkungen der Bluttransfusionen gegenüber der Grundkrankheit wahrscheinlich ganz in den Hintergrund treten. Bei schwerer gewöhnlicher Hämosiderose kann es zwar zu irreversiblen Eiseneinlagerungen kommen. Das geht aus Versuchen von *Finch* und Mitarb. (48) hervor, die einem Hund das in großen Mengen zugeführte Eisen durch mehrfache Aderlässe nur noch partiell entziehen konnten. Besonders plumpe, in der Leber abgelagerte Hämosiderinschollen waren zum Hämoglobinaufbau nicht mehr verwertbar. Allfällige leichte Fibrosen um derartige massive Eisendepots machen aber an sich noch keine Hämochromatose aus. *Der Übergang einer reinen Hämosiderose in eine eigentliche Hämochromatose ist jedenfalls bei Tier und Mensch noch nicht bewiesen und eher unwahrscheinlich*. Solange die Frage aber noch nicht eindeutig entschieden ist, warnen kritische Untersucher vor unüberlegter, massiver Behandlung mit Eisen oder Bluttransfusionen.

Die Diskussion über die Möglichkeit einer Transfusionsiderose oder -hämochromatose hat die *Frage einer exogenen und symptomatischen Hämochromatose* erneut aufgeworfen, ein Problem, das seit der Annahme eines «inborn error» durch *Sheldon* vorübergehend als erledigt galt. Eine Übersicht der Faktoren, die früher für die Auslösung der Erkrankung ange-

² *Harvier, P., di Mattéo, J., und Bescol-Liversac, J.* (Ponction-biopsie du foie et cirrhose pigmentaire, Presse méd. 61, 423 [1953]) vertreten auf Grund kürzlich mitgeteilter Untersuchungen mit wiederholten Leberbiopsien die Auffassung, daß die Eiseneinlagerung nur Sekundärererscheinung einer primären Zellstoffwechselstörung sei.

schuldigt wurden, findet sich bei *Sheldon*, der auch den Diskussionen über den Einfluß des Kupfers eine eingehende Darstellung widmet. Seither ist es *Herbut*, *Watson* und *Perkins* (82) gelungen, im Tierversuch durch Alloxaan Veränderungen auszulösen, die an Hämochromatose erinnern. *Gillman* und *Gillman* (51) sahen bei wiederholten Leberbiopsien an pellagrakranken Negern alle Übergänge von einfachen Leberschädigungen bis zur Pigmentcirrhose, die sie der hämochromatotischen Cirrhose gleichstellen. Sie fassen diese deshalb nicht als Ausdruck eines «inborn error», sondern als Folge einer Mangelernährung auf. Da aber eine Pigmentcirrhose nicht einfach einer Hämochromatose gleichgestellt werden darf, gelten die von *Gillman* und *Gillman* gezogenen Schlußfolgerungen nicht ohne weiteres auch für Hämochromatosen. Die Befunde erinnern an Versuche von *Taylor*, *Stern* und *Reid* (168), die bei einer Katze nach operativer Pankreasentfernung ein fern an Hämochromatose erinnerndes Bild verursachen konnten. *Schwietzer* (160) macht auf die Bedeutung eines Eiweißmangels aufmerksam, indem in solchen Zuständen Eisen in zu großer Menge resorbiert und in unphysiologischer Form abgelagert werden soll. *Kaufman*, *Cartaga*, *White*, *Hegsted* und *Kinney* (95b) gelang es allerdings nicht, bei Ratten mit eiweiß- und cholinarmer Ernährung Hämochromatosen auszulösen. *Warren* und *Drake* (186) glauben, daß man bei der Hämochromatose unter Berücksichtigung aller ätiologischen und pathogenetischen Möglichkeiten nicht mehr von einer eigentlichen Krankheit, sondern nur noch von einem klinischen Syndrom sprechen könne.

Definition

Wie wir schon in der Literaturübersicht gesehen haben, beruhen viele Mißverständnisse einzig auf einer falschen Interpretation der Bezeichnung Hämochromatose. Ursprünglich durch *v. Recklinghausen* (141) zur Benennung einer besonderen Imprägnation mit zwei angeblich vom Blutfarbstoff abstammenden Pigmenten, dem Hämosiderin und dem Hämfuscin, gewählt, ist der Name später auf das ganze Krankheitsbild der *Hanot-Chauffard*schen Trias übertragen worden, allerdings nicht ohne heftigen Widerspruch. Da immer zahlreichere Mitteilungen über Fälle ohne typische Pigmentierung oder Diabetes, dafür mit verschiedenen Zusatzsymptomen erfolgten, mußten schließlich der Diabetes mellitus und die Hautpigmentierung als Kardinalsymptome fallen gelassen werden. Auch die Bedeutung der Lebercirrhose ist nicht unbestritten geblieben. Es ist daher begreiflich, daß schließlich Hämochromatose und Hämosiderose für einzelne Autoren vertauschbare Begriffe geworden sind.

Die Frage nach den minimalen diagnostischen Kriterien ist von den wenigsten Untersuchern berührt worden. Viele Autoren gehen einer Definition einfach aus dem Wege oder setzen sie als selbstverständlich voraus. Häufig spiegeln die eher weitgefaßten Definitionen und Umschreibungen auch nur die pathogenetische Auffassung ihrer Autoren wider, was Ursache einer einseitigen Auswahl und Betrachtung der Fälle werden kann. *Askanazy*

hat laut seinem Schüler *Guye* (62) die Bezeichnung «Polycirrhose polypigmentaire» verwendet, wohl eine der kürzesten und prägnantesten Definitionen. *Schmidt* (153) versteht unter Hämochromatose «eine im Leben erkennbare Erkrankung, deren Symptome, wenn sie voll entwickelt ist, von der Leber- und Pankreascirrhose herrühren und mit einer addisonähnlichen Braunfärbung der äußeren Haut einhergehen». *Eppinger* (45), ganz im Sinne seiner pathogenetischen Betrachtungen, spricht von einem «pathologischen Zustand, bei dem fast alle Organe mit Eisenpigment überladen sind». *Sheldon* (162) legt sich überhaupt nicht fest und berührt die Frage nicht, nach welchen Gesichtspunkten er die in der Literatur beschriebenen Fälle ausgewählt hat. Der Mangel einer klaren Definition macht sich vor allem dann geltend, wenn man wie wir aus einem großen Sektionsmaterial typische Beobachtungen und Grenzfälle herausgreifen und trennen soll. Bei der Auswahl unserer Fälle haben wir uns an folgende Definition gehalten, die vorläufig nur als «Arbeitsdefinition» aufzufassen ist und auf die wir später nochmals zurückkommen:

Wir verstehen unter Hämochromatose eine Erkrankung, bei der eine Lebercirrhose mit Pigmentablagerungen in und außerhalb der Leber vergesellschaftet ist, wobei zwei Pigmentarten – ein eisenhaltiges und ein bei gewöhnlichen Eisenreaktionen histologisch eisenfreies Pigment zur Beobachtung gelangen. Die Pigmentierung betrifft bei umschriebenen Formen neben der Leber wenigstens Pankreas und regionäre Lymphknoten, bei generalisierten Stadien auch zahlreiche andere Organe und Gewebe. Alle anderen Beobachtungen reihen wir höchstens in die Gruppe von Grenzfällen ein. Bei ausschließlichem Befall der Leber sprechen wir von einer Pigmentcirrhose, ohne damit schon irgendeinen Zusammenhang mit der Hämochromatose präjudizieren zu wollen.

Die Lebercirrhose gehört zum klassischen Bild der Hämochromatose. Diese Auffassung wird von der Mehrzahl der Untersucher geteilt. Auch *Sheldon* (162), der den Leberveränderungen im Rahmen der Hämochromatose nur sekundäre Bedeutung zuerkennt, betont, daß in sämtlichen von ihm bearbeiteten Fällen der Literatur eine meist schwere Lebercirrhose vorhanden gewesen sei. Es handelt sich um periportale, pigmentierte Cirrhosen, in der Mehrzahl der Fälle um hypertrophische Formen. Eine atrophische Lebercirrhose schließt die Annahme einer Hämochromatose jedoch nicht aus. Pigmentcirrhosen allein bedeuten noch nicht unbedingt eine Hämochromatose. *Rössle* (146) lehnt bei isolierter Pigmentcirrhose die ihm von *Jaccard* (90) zugeschriebene Diagnose einer «forme fruste» der Hämochromatose entschieden ab. Die Diagnose kann unseres Erachtens erst dann als gesichert gelten, wenn der Nachweis eines über die Leber hinausgehenden Prozesses erbracht ist. Aus dem bioptischen Nachweis einer Pigmentcirrhose allein darf deshalb nicht ohne weiteres auf eine allgemeine Hämochromatose geschlossen werden, so wertvolle diagnostische Aufschlüsse die Leberpunktion gerade bei der Hämochromatose auch vermittelt (*Böhlke* [16], *King* und *Downie* [97], *Koch* und *Karl* [98], *Topp* und *Lindert* [173] u. a.). Fälle ohne Lebercirrhose sind nicht als Hämochromatose zu bezeichnen.

So einheitlich die Meinungen über die Frage der Lebercirrhose erscheinen, so stark divergieren die Auffassungen über Wesen und Bedeutung der *Pigmente*. Seit *v. Recklinghausen* (141) gehört die *Doppelpigmentierung* wenigstens nach deutscher Auffassung zum Bild der Hämochromatose. Über das Wesen des eisenhaltigen Pigmentes, des *Hämosiderins*, sind sich wohl alle einig. Sein genauer chemischer Aufbau ist allerdings noch nicht geklärt. Wie bereits früher erwähnt, steht es chemisch wahrscheinlich dem Ferritin nahe (siehe bei *Michaelis* [122]). Dagegen herrscht in der Frage des zweiten, bei gewöhnlichen Eisenfärbungen eisenfreien Pigmentes, das *v. Recklinghausen* (141) als *Hämofuscin* bezeichnet hat, eine geradezu babylonische Verwirrung, indem gleiche Pigmente mit verschiedenen Namen und verschiedene Pigmente mit gleichen Namen bedacht wurden. Eine eingehende Darstellung dieser Pigmentprobleme würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Übersichten finden sich bei *Oebicke* (130), *Sachs* (152), *Sheldon* (162) u. a. *Hueck* (88) kommt auf Grund seiner Pigmentstudien zur Auffassung, daß ein Zusammenhang zwischen Hämosiderin und Hämofuscin abzulehnen sei, daß dieses vielmehr dem Abnutzungspigment, dem Lipofuscin nahestehe oder mit ihm sogar identisch sei. Es ist ferner vom Melanin, mit dem es noch von *Sheldon* (162) identifiziert wurde, zu trennen (*Sachs* [152]). Das Hämofuscin tritt bei Hämochromatose in besonders großen Mengen auf und bevorzugt die glatten Muskelzellen, vor allem von Dünndarm und Gefäßen. Sein Vorkommen bei Hämochromatose ist typisch, aber nicht spezifisch. Deshalb wird auch vielfach, besonders von amerikanischer Seite, kein besonderer Wert auf seinen Nachweis gelegt. Von speziellem Interesse sind die Beziehungen des zweiten Pigmentes der Hämochromatose zum *Ceroid*.

Lillie, *Daft* und *Sebrell* (111), *Blumberg* und *McCollum* (15) und *György* und *Goldblatt* (63) fanden in cirrhotischen Lebern von Ratten, die an einer proteinarmen Kost gehalten wurden, ein gelbes Pigment, das wegen seines wachsartigen Charakters von *Lillie*, *Ashburn*, *Sebrell*, *Daft* und *Lowry* (112) als *Ceroid* bezeichnet wurde. Seine Ablagerung wird durch Cystin begünstigt und durch Cholin und Buttergelb gehemmt. Das Pigment leuchtet im Fluoreszenzmikroskop auf (*Popper*, *György* und *Goldblatt* [138]). Ungefärbt ist es gelb. Es ist in Fettlösungsmitteln unlöslich, zeigt aber eine gewisse Affinität zu Fett- und basischen Anilinfarbstoffen, besonders Methylgrün, und ist bei Ziehl-Neelsen-Färbung säurefest (Übersichten bei *Casselmann* [27] und *Pappenheimer* und *Victor* [134]). *Casselmann* (27) spricht dann von Ceroid, wenn der Stoff in Isopropylalkohol und Xylol, wie es zur Aufarbeitung der Paraffinschnitte verwendet wird, unlöslich ist, nach Behandlung mit diesen Fettlösungsmitteln noch erhaltene Sudanophilie aufweist und Säurefestigkeit besitzt. Ähnliche Pigmente wurden in cirrhotischen Ratten- und Mäuselebern nach Tetrachlorkohlenstoffvergiftung nachgewiesen (*Edwards* und *White* [47], *Edwards* und *Dalton* [41]). Das bei Vitamin-E-Mangel in den glatten Muskelzellen des Rattenuterus auftretende braune Pigment (siehe bei *Demole* [37 b]) scheint mit Ceroid weitgehend identisch zu sein. Es wurde bei derartigen Tieren ferner in Ovarien, interstitiellem Gewebe der Hoden und Ganglienzellen gefunden (Übersicht bei *Casselmann* [27] und *Pappenheimer* und *Victor* [134]). Bei gleich behandelten Tieren tritt es auch in zugrundegehenden Zellen von Samenkanälchen atrophischer Hoden auf (*Pappenheimer* und *Schogoleff* [133]). Das von *Dam* im Fettgewebe von Ratten, die eine vitamin-E-arme Kost und Lebertranzusätze erhielten, beobachtete Pigment dürfte mit Ceroid ebenfalls identisch sein (Übersicht bei *Granados* und *Dam* [55], *Granados*, *Mason* und *Dam* [56]).

Tobin (169) stellte bei gleich ernährten Mäusen ein ähnliches Pigment fest. Schließlich wurde Ceroid auch in nekrotischen Leberzellen der Maus gesehen (*Lee* [106]).

Ceroid kann in vivo durch Injektion von Lebertran und Leinöl, in vitro aus gleichen Substanzen durch langdauernde Oxydation von Agaremulsionen gewonnen werden (*Endicott* [43]). Schon *Hass* (73) beobachtete nach subcutaner Injektion ungesättigter Fettsäuren im Tierversuch Bildung säurefester Stoffe. Derartige Versuche wurden von verschiedenen anderen Autoren ebenfalls mit Erfolg ausgeführt (Übersicht bei *Casselman* [27]).

Popper, György und *Goldblatt* (138) konnten in zahlreichen menschlichen Cirrhoselebern kein Ceroid sehen. *Lillie, Ashburn, Sebrell, Daft* und *Lowry* (112) machten ähnliche Feststellungen. Dagegen wies *Endicott* (43) in der pneumonischen Lunge eines Kindes mit Lebertranspiration Ceroid nach. Die ersten ausgedehnt positiven Resultate beim Menschen wurden von *Pappenheimer* und *Victor* (134) mitgeteilt, die in zahlreichen Organen Ceroid fanden, vor allem bei Patienten mit Ernährungsstörungen, unter anderem auch in der Leber eines Patienten mit Hämochromatose und sprueartigen Symptomen. *Zollinger* (197) beobachtete im hiesigen pathologischen Institut bei verschiedenen Hämochromatose- und Spruefällen, ferner im Dünndarm bei 50% banaler Cirrhosefälle ein gleichartiges Pigment. *Burt* (21) und *Hartroft* (71) lenkten kürzlich die Aufmerksamkeit auf das Vorkommen ceroidartiger Pigmente in arteriosklerotischen Platten, wo es schon von *Pappenheimer* und *Victor* (134) gefunden worden ist.

Der genaue chemische Aufbau des Ceroids ist nicht bekannt. Es setzt sich wahrscheinlich aus autoxydierten, ungesättigten Fettstoffen der Gewebe zusammen (*Casselman* [27]). Es handelt sich bei dem als Ceroid bezeichneten Pigment anscheinend nicht um eine einheitliche Substanz (*Lee* [106]). *Hartroft* (70) spricht je nach der vermuteten Abstammung von Hemo- oder Hyaloceroid. Mit dem von *Post, Benton* und *Breakstone* (139) beschriebenen Leberpigment oder den Lipochromen (siehe bei *Connor* [34]) hat es nichts zu tun. Dagegen dürfte das Pigment der *Hamperl*-schen Fluorocyten (57) mit dem Ceroid identisch sein, wie *Schmidt* (154) in einer durch *Hamperl* angeregten Arbeit gezeigt hat. Sie fand das Pigment in 15% aller Biopsien von normalen Lebern. *Lillie* (110) klassiert das Ceroid unter die Lipofuscine. *Blumberg* und *Grady* (14) nehmen eine Identität mit dem Hämofuscin an, was von *Endicott* und *Lillie* (44) auf Grund von färberischen Kriterien abgelehnt wird. *Lillie* (110) nimmt jedoch an, daß die mangelnde Färbbarkeit nur auf die langdauernde Lagerung des Materials zurückzuführen sei, da sich bei seinen Versuchen Hämofuscin wie Ceroid gefärbt hat.

Wenn wir in den folgenden Ausführungen ebenfalls von Ceroid sprechen, so geschieht das mit aller Reserve, da uns fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen der Präparate nicht möglich waren. Wir verstehen unter Ceroid ein säurefestes, histologisch eisenfreies Pigment mit braungelber bis gelbgrüner Eigenfarbe. Seine Verteilung bei Hämochromatose entspricht derjenigen des Hämofuscins. Wir wählen in den folgenden Ausführungen die Bezeichnung Ceroid dann, wenn die Säurefestigkeit des Pigmentes erwiesen ist, d. h. wenn uns Tuberkelbazillenfärbungen (Ziehl-Neelsen-Färbungen) zur Verfügung stehen. Andernfalls sprechen wir von Hämofuscin. Da der Begriff Ceroid immer mehr im Sinne einer Gruppenbezeichnung verwendet wird, haben wir keine Ursache, einen neuen, allgemeineren Ausdruck zu verwenden. Amerikanische Autoren gehen der Schwierigkeit aus dem Wege, indem sie im Gegensatz zu dem klassischen Ceroid der Tierversuche in solchen Fällen von ceroidähnlichen Substanzen sprechen, ein unseres Erachtens aus sprachlichen Gründen unmöglicher Ausdruck, da das «ähnlich» in dem an sich weit gefaßten Begriff Ceroid schon eingeschlossen ist.

Untersuchungsmaterial

Entsprechend unserer Absicht, mittels gleichzeitiger eigener Kontrolle zahlreicher Fälle einen Überblick über die Häufigkeit und Verteilung der Organveränderungen bei Hämochromatose zu gewinnen, haben wir nur solche Beobachtungen in unsere Betrachtungen einbezogen, von denen noch histologische Präparate zur Verfügung stehen.

Diese Fälle, die wir persönlich nachkontrollieren konnten und auf die wir die nachfolgenden Organbeschreibungen aufbauen, haben wir mit arabischen Ziffern von 1 bis 34 numeriert. Ihre Einzeldarstellungen sind, soweit sie nicht schon wegen spezieller Organveränderungen früher angeführt werden, im Kapitel Kasuistik am Schlusse der Arbeit zu finden. Grenzfälle und Beobachtungen, deren Schnitte wir nicht selbst prüfen konnten, die wir aber in der Diskussion zur Erläuterung besonderer Fragen heranziehen, haben wir mit römischen Ziffern von I bis VI bezeichnet. Da es sich um eine vorwiegend retrospektive Untersuchung unseres Sektionsmaterials handelt, und da früher nicht alle Sektionsschnitte konserviert wurden, liegen nur in wenigen Fällen komplette Schnittserien vor. Die mitgeteilten Beobachtungen umfassen deshalb auch nicht sämtliche Fälle von Hämochromatose der letzten 10 Jahre des Pathologischen Institutes Zürich. Wir müssen daher auf prozentuale Angaben in bezug auf sämtliche Sektionsfälle verzichten. Es liegt in der Natur dieser Auswahl, daß der Prozentsatz komplizierter Hämochromatosefälle in unserer Untersuchungsreihe zu hoch ausfällt, da die Schnitte banaler Fälle früher nicht aufbewahrt wurden.

Das zur histologischen Aufarbeitung entnommene Material wurde in der Regel in 4% wäßriger Formalinlösung fixiert. Einzelne Organe, wie Hypophyse und Epithelkörperchen, pflegen wir in Formolsublimat einzulegen. Die Aufarbeitung erfolgte in Gefrier- oder Paraffinschnitten. Davon wurden die üblichen Hämalaun-Eosin (H-E), van Gieson- und Sudan-III-Färbungen ausgeführt. Zur Eisendarstellung verwendeten wir die Methode von Turnbull, zur Ceroidfärbung die Tuberkelbazillenfärbung nach Ziehl-Neelsen (siehe bei *Roulet* [149]).

Herrn Prof. *H. v. Meyenburg*, an dessen Institut ich diese Arbeit unternehmen durfte, verdanke ich die Überlassung des Materials. Ganz besonderen Dank schulde ich auch Herrn Prof. *H. U. Zollinger*, der mir seine reichhaltige Präparatensammlung über Hämochromatose bereitwilligst zur Verfügung stellte und dadurch diese Untersuchungen überhaupt ermöglicht hat. Fälle Nr. 33 und 34 verdanke ich der Freundlichkeit von Herrn Prof. *E. Uehlinger*, St. Gallen, Fall 32 Herrn Prof. *A. v. Albertini*, Zürich, und Fall IV Herrn Dr. *M. Aufdermauer*, Luzern.

Herrn Prof. *W. Löffler* bin ich für die Überlassung zahlreicher Krankengeschichten zu großem Dank verpflichtet. Einzelne Krankengeschichten verdanke ich den Herren Prof. *A. Brunner*, Prof. *G. Fanconi*, Prof. *W. Gloor*, Prof. *H. Krayenbühl*, Prof. *G. Miescher*, Zürich, Prof. *A. Ritter*, Münsterlingen, Prof. *F. Wuhrmann*, Winterthur, Prof. *W. v. Wyss*, Fräulein Dr. *G. Birnstiel*, Zürich, und den Herren Dr. *P. F. Boesch*, Männedorf, Dr. *O. Gsell*, St. Gallen, Dr. *F. Kübler*, Bauma, Dr. *H. Meili*, Affoltern a. A., Dr. *J. Oberholzer*, St. Gallen, und Dr. *O. Schüdknecht*, Münsterlingen.

Pathologisch-anatomische Befunde

Alter und Geschlecht unserer Fälle sind aus Tab. 1 ersichtlich. Auch bei unserer Serie macht sich die altbekannte Tatsache geltend, daß Männer wesentlich häufiger an Hämochromatose erkranken als Frauen und daß Männer in der Regel diesem Leiden früher erliegen als das weibliche Geschlecht.

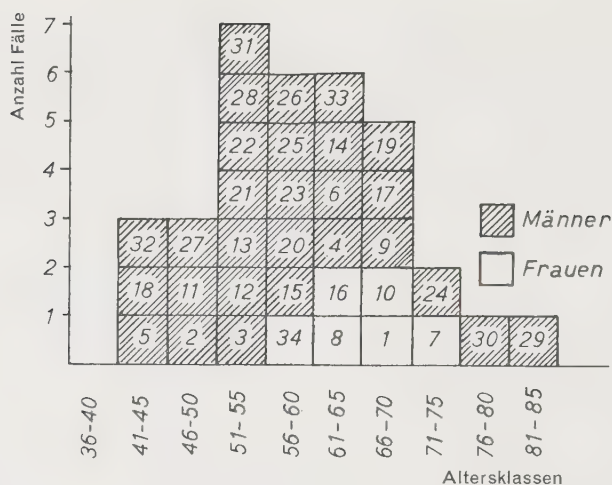


Tabelle 1
Alters- und Geschlechtsverteilung der 34 Fälle von Hämochromatose
(Die Zahlen in den Quadraten entsprechen den Nummern der Fälle)

Als *unmittelbare Todesursache* muß in 18 der 34 Fälle eine allgemeine Kachexie mit Herzinsuffizienz angesprochen werden, wobei diese mehr oder weniger in den Vordergrund tritt. Ein eigentliches Lebercoma liegt nur in den wenigsten dieser Fälle vor. Bei 3 dieser Beobachtungen wird die Erkrankung durch ein Leberkarzinom, bei 2 durch eine massive hämorrhagische Diathese und bei einer durch ein Prostatakarzinom mit ausgedehnter Metastasierung kompliziert. In 6 Fällen ist der Tod durch eine massive Blutung, in 4 davon aus Oesophagusvaricen, in 2 aus Magen-erosionen oder Duodenalgeschwüren verursacht worden. Bei 2 dieser Beobachtungen liegt ebenfalls ein komplizierendes Leberkarzinom vor. Bei 6 weiteren Patienten sind zusätzliche Infektionen für den Tod verantwortlich zu machen, und zwar septisch-pyämische Prozesse und Peritonitiden je zweimal – einmal auf der Basis einer Magen-perforation – und Tetanus oder eine schwere Lungentuberkulose je einmal. Nur 3 Patienten erlagen einem Coma diabeticum, in je einem Falle verbunden mit schwerer hämorrhagischer Diathese oder Leberkarzinom. Bei einem Patienten, der an den Folgen eines Unfalles ums Leben kam, stellt die Hämochromatose einen reinen Zufallsbefund dar. Irreversible Schockzustände mit Abdominalschmerzen, wie sie von *Taylor* (167) beschrieben wurden, fehlen bei unseren Patienten.

Die Mehrzahl der Erkrankten sind kachektisch. Eine eindeutige Ausnahme macht nur Fall 34, bei dem es sich um eine fettsüchtige Patientin mit einem Körpergewicht von 80 kg bei einer Körperlänge von 157 cm handelt. Bei 9 Patienten sind Ödeme, bei 20 Zeichen von Ascites vorhanden. Ebenfalls bei 20 Patienten, d. h. in fast $\frac{2}{3}$ der Fälle, besteht ein Icterus, meist allerdings nur leichten Grades.

Leber

Definitionsgemäß haben wir in unsere Betrachtungen nur Fälle mit Cirrhose eingeschlossen. Es handelt sich durchwegs um *portale Cirrhosen*, meist in fortgeschrittenen, anulären Stadien. Einzig die Fälle 13, 26, 29 und 30 machen hievon eine Ausnahme, indem sie der insulären (Fall 26) oder inter-

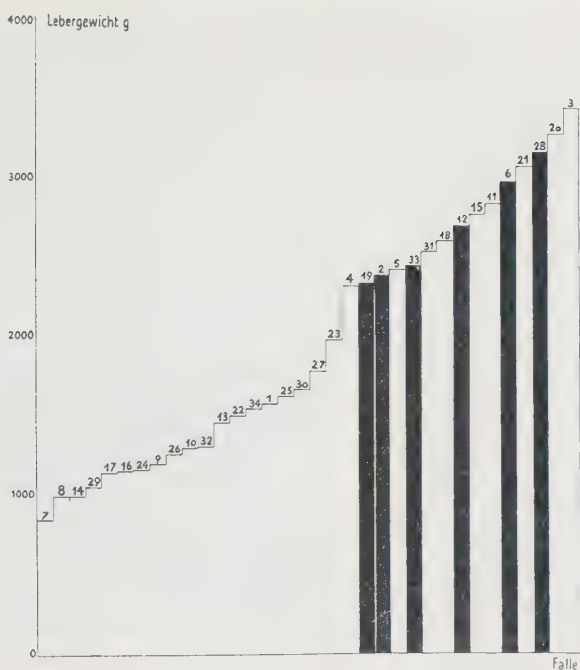


Tabelle 2
Lebergewichte der 34 Fälle von Hämochromatose. ■ Karzinomfälle.

insulären Form (Fall 13, 29 und 30) zuzurechnen sind. Im Gegensatz zu *Sheldon* (162) und *Guye* (62), die in der Mehrzahl der Fälle hypertrophische Cirrhosen registrierten, gehören die Cirrhosen ungefähr in der Hälfte unserer Beobachtungen der atrophischen Form an (Tab. 2). Bei Berücksichtigung der Tatsache, daß 6 unserer Fälle, deren Lebergewichte die Grenzen der Norm überschreiten, durch ein Karzinom der Leber oder Gallenwege kompliziert werden, verschiebt sich das Verhältnis deutlich zugunsten der atrophischen Formen. Die Lebern zeigen mit wenigen Ausnahmen eine fein- bis mittelgrobhöckerige Oberfläche von braunroter bis schiefergrauer Farbe. In einzelnen Fällen bestehen Peritonäalverwachsungen. Die Schnittflächen sind gelbbraun bis dunkelrostbraun gefärbt, bei Regeneratbildung häufig auch gelb gefleckt. Die Läppchenzeichnung ist verwischt, die Körnung etwas unregelmäßig. Die Konsistenz ist durchwegs stark vermehrt. Einzelne Lebern imponieren als steinhart und knirschen unter dem Messer. Die Brüchigkeit ist entsprechend herabgesetzt bis aufgehoben.

Zeigen die Lebern makroskopisch, abgesehen von den Größenunterschieden, ein relativ einheitliches Bild, so lassen sich mikroskopisch zwei Cirrhosearten, nämlich eine regelmäßige und eine unregelmäßige Form, unterscheiden. Die erste Gruppe weist kleine Pseudolobuli gleicher Größe und breite gleichförmige und bandartige Bindegewebszüge auf (Abb. 1a). Die Schnittbilder erinnern an das Aussehen regelmäßiger Plättchenbeläge. Bei der zweiten

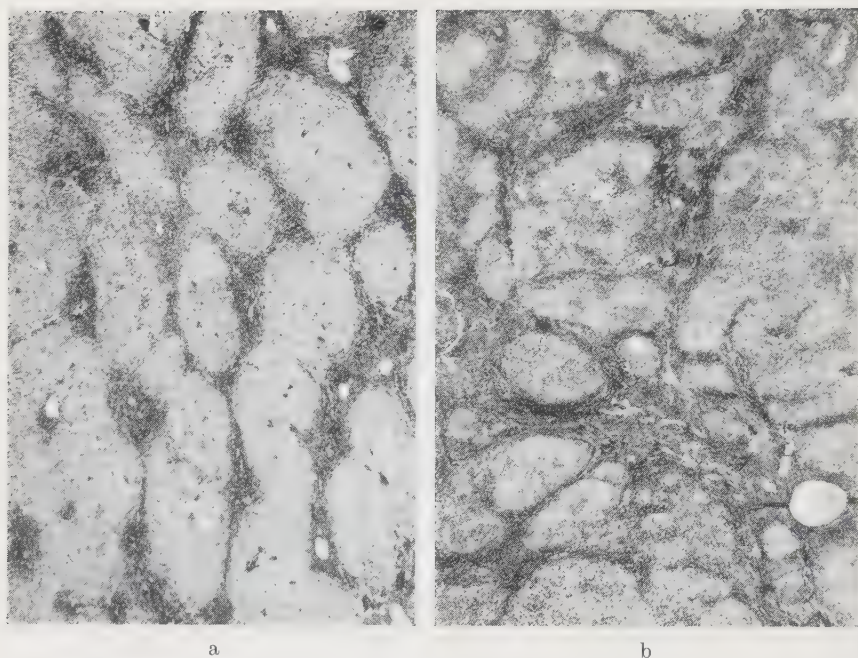


Abb. 1. Leber. — a) Regelmäßige, anuläre Pigmentcirrhose (Fall 31, Mann, 52 J.).
b) Unregelmäßige Form (Fall 17, Mann, 67 J.). (Paraffin, van Gieson, 14fach.)

Gruppe bieten sie dagegen das bunte Bild unregelmäßiger Mosaik mit verschieden großen und ungleich geformten Einzelementen. Auch die Bindegewebssäume sind wechselnd breit (Abb. 1 b). Finden sich die regelmäßigen Formen vorwiegend, wenn auch nicht ausschließlich bei den hypertrophischen Cirrhosen, so sind die unregelmäßigen Bilder besonders unter den atrophischen Cirrhosen zu suchen. In 2 Fällen (Nr. 8 und 26) wird das Cirrhosebild durch eine Stauungsinduration beherrscht, wobei allerdings auch Zeichen portaler Cirrhose erkennbar sind. In einem Drittel der Beobachtungen ist das Gitterfasernetz diffus kollagenisiert, Veränderungen, die aber gegenüber der periportalen Sklerose ganz in den Hintergrund treten und, nach den häufig gleichzeitig bestehenden Wandverstärkungen der Zentralvenen zu schließen, wenigstens zum Teil auf chronische, kardial bedingte Stauung zurückzuführen sein dürften. Die großen Arterien und Venen werden gelegentlich in breite Narbenfelder eingeschlossen und zeigen in 2 Fällen eine deutliche Perisklerose. Die Kapillaren sind außer stauungsbedingten Erweiterungen unauffällig. Die Disseschen Räume sind in $\frac{2}{3}$ der Fälle sichtbar, wohl meist als Folge eines durch das terminale Kreislaufversagen bedingten Ödemes. Entsprechend treten die Kupfferschen Sternzellen deutlich hervor. Erythrocytrophagie läßt sich nur in 3 Fällen nachweisen (Nr. 1, 5 und 16), wobei bei Beobachtung 16 auch eine Phagocytose von Erythrocyten in Leberzellen selbst zu sehen ist. Diese geringe Zahl

dürfte den tatsächlichen Verhältnissen nicht ganz gerecht werden, erlaubt doch der schlechte Erhaltungszustand vieler Lebern keine sichere Beurteilung derartiger cytologischer Einzelheiten. Auch fehlen entsprechende Spezialfärbungen. Die Frage ist insofern von Bedeutung, als 1906 von Rössle (145) die Erythrocytrophagie in der Pathogenese der Hämochromatose ganz in den Vordergrund gestellt worden war. Auch in seinem 1930 erschienenen Handbuchartikel (146) weist er noch auf die Bedeutung dieser Veränderung hin, betont allerdings, daß die Aufnahme roter Blutkörperchen in Stern- und Leberzellen an sich nicht zur Cirrhose führe, sondern nur mit der Zerstörung der Kapillarwände bei hämochromatischer Cirrhose in Zusammenhang stehe.

Gallengangswucherungen bestehen in all unseren Fällen. Sie nehmen bei regelmäßigen Cirrhosen in der Regel geringere Ausmaße an als bei unregelmäßigen Formen. Das gleiche gilt auch von den entzündlichen Infiltraten mit Lymphocyten und Plasmazellen, die bei den unregelmäßigen Cirrhosen am ausgesprochensten sind. Eine leukocytaire Durchsetzung findet sich nur bei wenigen Fällen, meist in Verbindung mit ikterischen oder durch Blutstauung bedingten Nekrosen und zerfallenden Karzinomherden.

An den Leberzellen selbst lassen sich abgesehen von der Pigmentierung in der Mehrzahl der Fälle degenerative Veränderungen nachweisen. Herdförmige Verfettungen sind besonders häufig. Schwere Stauungsatrophien und- nekrosen liegen in 4 Fällen vor, Nekrosen im Zusammenhang mit karzinomatöser Durchsetzung der Umgebung in 2 Beobachtungen und ikterische Nekrosen bei 2 von 4 Fällen mit ausgesprochener Cholestase. Deutliche regenerative Prozesse finden sich nur bei 14 von 34 Lebern. Da der schlechte Erhaltungszustand vieler Lebern häufig keine sichere Beurteilung erlaubt, darf diese Zahl höchstens als unterster und den effektiven Verhältnissen wahrscheinlich kaum voll entsprechender Grenzwert betrachtet werden. Häufig sind Regenerate einzig an ihrer spärlichen oder fehlenden und gegenüber dem umgebenden Lebergewebe verminderten Pigmentierung erkennbar. Bei regelmäßigen Cirrhosen fehlen sie fast vollkommen. Es sind aber nicht sie allein, die für die Unterschiede der Cirrhosearten verantwortlich zu machen sind, lassen doch auch viele vollkommen unregelmäßige Cirrhosen Regenerate wesentlichen Ausmaßes vermissen. In 6 unserer Fälle wird der Leberprozeß durch ein Karzinom kompliziert, wobei in einzelnen Fällen Übergänge von Regenerat- und Adenombildung bis zum Karzinom erkennbar sind.

Die Pigmentierung umfaßt – ebenfalls definitionsgemäß – zwei Arten von Farbstoffen: Hämosiderin und Hämo-fuscin oder Ceroid. Die *Hämosiderose* ist im allgemeinen recht ausgesprochen (Tab. 14), wobei die hypertrophischen Formen eine besondere Bevorzugung genießen (Tab. 3). Auch scheinen die regelmäßigen Cirrhosen im allgemeinen mehr betroffen zu sein als die unregelmäßigen. Die Hämosiderose ist in den Leberzellen der Läppchenperipherie in der Regel intensiver als in den intermediären Abschnitten, zeigt vielfach gegen das Läppchenzentrum aber wieder eine gewisse Zu-

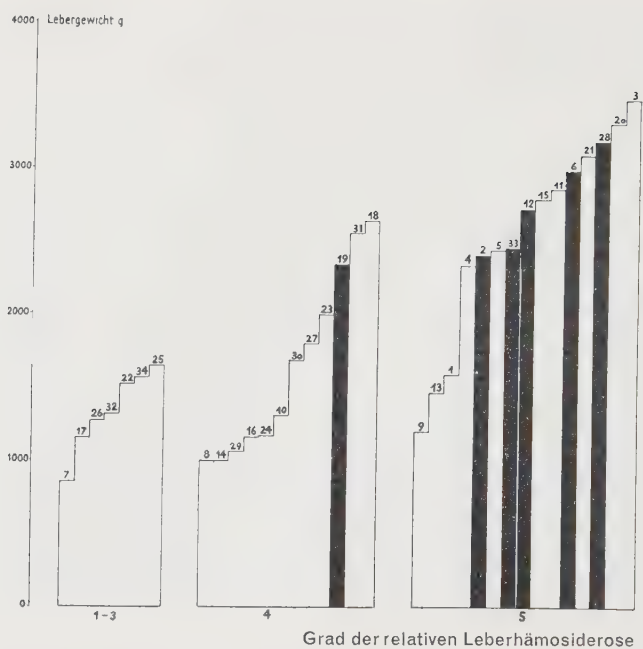


Tabelle 3

Leber: Beziehung zwischen Gewicht und relativer Leberhämosiderose.
(Die Zahlen entsprechen den Nummern der Fälle.) ■ Karzinomfälle.

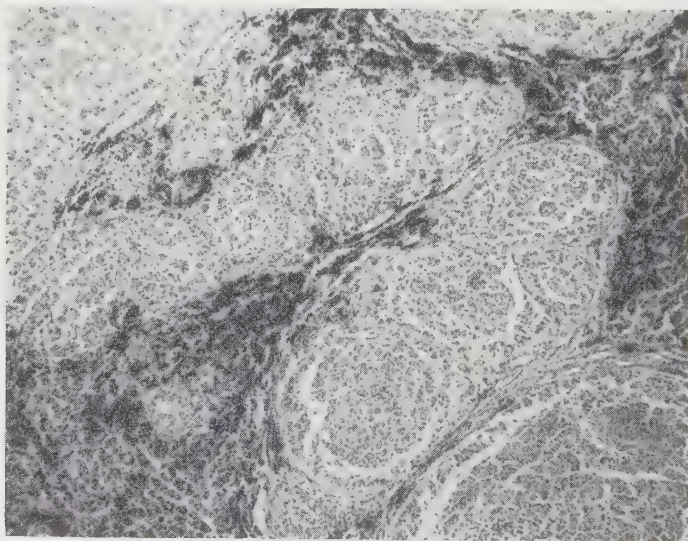


Abb. 2. Leber. Primäres, undifferenziertes Leberkarzinom. Die karzinomatösen, in der Abbildung hellen Abschnitte bleiben hämosiderinfrei. (Fall 6, Mann, 64 J. Paraffin, Eisen, 35fach).

nahme. Bei massiven Pigmentierungen können allerdings alle Abschnitte gleichmäßig betroffen sein. Regenerate sind häufig vollkommen pigmentfrei. Da auch karzinomatöse Wucherungen meist verschont bleiben (Abb. 2), darf mit *Sheldon* (162) angenommen werden, daß der Pigmentgehalt vom Zellalter abhängig ist. Die kleinen Gallenwege sind durchwegs intensiv pigmentiert, abgesehen von ihren wuchernden Abschnitten, die ebenfalls häufig eine geringere Pigmentierung aufweisen. Die interlobulären Gallenwege lassen in der Regel eine wesentliche Hämosiderose vermissen oder sind vollständig pigmentfrei. Dagegen sind die Kupfferschen Sternzellen und vor allem das periportale Bindegewebe regelmäßig, wenn auch in verschiedenem Ausmaße pigmentiert. Die Leberkapsel zeigt in 19 der 27 Fälle, bei denen sie histologisch untersucht werden konnte, eine wechselnd starke Hämosiderose. Häufig liegt das Pigment nur in den subkapsulären, unmittelbar an besonders stark pigmentierte und schlecht erhaltene Leberzellen anschließenden Abschnitten, was gelegentlich auch für die Glissonschen Scheiden zutrifft. Offenbar sind zugrunde gehende Leberzellen für einen Teil der Pigmentierung des Bindegewebes verantwortlich zu machen. Vereinzelt zeigt das Bindegewebe auch eine diffuse Durchtränkung mit eisenpositivem Material. Die Venen und Arterien sind meist nur bescheiden pigmentiert. In ungefähr der Hälfte der Fälle ist die Venenintima pigmenthaltig, selten auch die übrigen Wandabschnitte. Bei $\frac{2}{3}$ aller Beobachtungen zeigen die Arterien ebenfalls Hämosiderin in ihren Wandungen.

Hält sich die Hämosiderose vor allem an Leberzellen, Gallengängen und umgebendes Bindegewebe, so zeigt die *Hämo-fuscin-* oder *Ceroidablagerung* besondere Beziehungen zu größeren Blutgefäßen und ihrer Umgebung. In 9

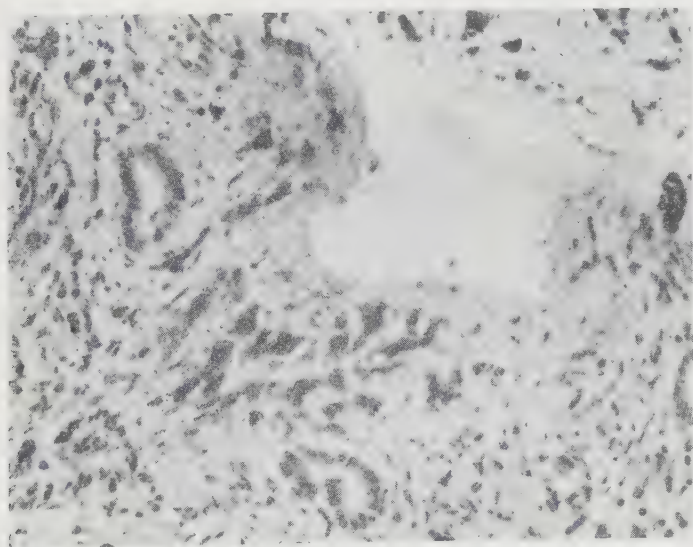


Abb. 3. Leber. Intracelluläres Ceroid in perivascularer Anordnung.
(Fall 15, Mann, 57 J.; Paraffin, Tbc., 180fach.)

der 34 Fälle stehen keine Tuberkelbazillenfärbungen zur Verfügung, so daß das Ceroid nicht identifiziert werden kann. In allen diesen Fällen läßt sich aber eisennegatives, gleichartiges Pigment in ähnlicher Lagerung nachweisen. Auffällig ist der unterschiedliche Pigmentgehalt der verschiedenen Lebern. Fehlt er in einzelnen Fällen, wie Beobachtungen 16 und 34, fast vollkommen, so tritt er in anderen ganz in den Vordergrund. Eine Beziehung zwischen relativem Pigmentgehalt und Lebergröße, entsprechend den Verhältnissen bei der Hämosiderose, ist hier aber nicht erkennbar. Ceroid, d.h. Hämo-fuscin liegt in den Glissonschen Scheiden sämtlicher Fälle sowie in den Arterien- und Venenwandungen der meisten Beobachtungen (Abb. 3). Auch in 20 der 27 histologisch untersuchten Leberkapseln ist das zweite Pigment erkennbar. Dagegen findet es sich nur in 12 der 34 Fälle in den Leberzellen selbst, einmal auch als schollige Ablagerung in karzinombedingten Nekrosen. In den Leberläppchen bevorzugt es die peripheren Abschnitte. In Leberzell-regeneraten, kleinen Gallengängen und ihren Wucherungen fehlt es praktisch vollkommen. Dagegen erweisen sich feinkörnige Einschlüsse in den Epithelien größerer Gallenwege in 18 der Fälle als säurefest.

Zusammenfassend zeigen die Lebern unserer Hämochromatosefälle, abgesehen von der Pigmentierung, das übliche Bild der Laennecschen Cirrhose, wie das schon von vielen früheren Untersuchern betont worden ist. Nur überwiegen in unserem Material entgegen anderen Mitteilungen entschieden die atrophischen Formen. Zudem läßt sich eine deutliche Zweiteilung in regelmäßige und unregelmäßige Cirrhosen erkennen. Die relative Hämo-siderose ist bei den hypertrophischen Formen ausgesprochener als bei den atrophischen und scheint bei den regelmäßigen Cirrhosen ganz besonders schwer zu sein. Die Ceroid- oder Hämo-fuscinablagerung ist viel größeren Schwankungen unterworfen als die Hämosiderose und ist häufig außer-ordentlich bescheiden.

Besondere Beachtung verdienen die Fälle von *Hämochromatose mit primärem Leberkarzinom*, sind der Frage dieser Zusammenhänge doch immer wieder besondere Arbeiten gewidmet worden (Übersicht bei *Warren und Drake* [186]). Nach ihrer Zusammenstellung der bisher bekannt gewordenen Untersuchungsserien ergibt sich eine Häufigkeit primärer Leberkarzinome bei Hämochromatose von 18,9%. Unter unseren 34 Fällen finden sich 6 derartige Beobachtungen, was einem prozentualen Anteil von 17,7 entsprechen würde. Bei Fall 12 mit einem Karzinom des Gallenblasenbettes scheint aber ein zufälliges Zusammentreffen eines Gallenblasenkarzinoms mit einer Cirrhose nicht ganz ausgeschlossen:

Fall 12 (S. Nr. 1385/48), Mann, 53 J. Der Patient leidet schon seit längerer Zeit an einem Diabetes mellitus. Tod im Alter von 53 Jahren. Nähere klinische Angaben sind leider nicht erhältlich.

Die *Sektion* ergibt eine allgemeine Hämochromatose mit Pigmenteirrhose der Leber im anulären Stadium. Die Milz ist portal gestaut. Neben Pleuraergüssen bds. besteht ein Ascites von 2,5 Litern. Das Herz ist erweitert, das Myokard feintropfig verfettet. Im Gallenblasenbett der Leber liegt ein adenomatöses und verschleimendes Karzinom, das zu vereinzelt Metastasen in den Lungen geführt hat.

Dagegen liegen in den 5 restlichen Beobachtungen sichere primäre Leberkarzinome, vorwiegend vom Leberzelltyp, vor. Nur Fall 19 macht hievon eine Ausnahme, indem es sich um ein multizentrisches cholangiocelluläres Karzinom handelt:

Fall 19 (S. Nr. 467/50), Mann, 70 J. Der Patient leidet 10 Jahre vor dem Tode unter zunehmendem Durst. Man stellt eine vorübergehende Glykosurie fest. 5 Jahre später ist der Diabetes verschwunden, ohne daß je Insulin benötigt wurde. 3 Jahre vor dem Tode treten zunehmende Beinschwellungen auf, später auch Schmerzen in der Lebergegend und Anfälle von Bewußtlosigkeit.

Klinikaufnahme mit 70 J. (med. Universitätsklinik Zürich, Prof. W. Löffler): Belichtete Hautabschnitte schmutzig gelbbraun pigmentiert. Verdin-Icterus. Behaarung in Axillen spärlich. Bauchglatze. Nägel brüchig. Patient meist afebril. Puls zwischen 80 und 100/Min. Senkung 29/39 mm. Blutdruck 160/100 mm Hg. Herz leicht nach links verbreitert mit systolischem Geräusch über Spitze und Aorta. Im Ekg. Sinusrhythmus, pathologischer Linkstyp. Lungenstauung. Leberrand 3 Querfinger unter Rippenbogen, dolent und derb. Milz am Rippenbogen palpierbar, ebenfalls derb. Hoden etwas klein und schlaff. Prostata leicht vergrößert. Keine neurologischen Ausfälle. Im roten Blutbild Makroplanie: 4,3 Mill. Erythrocyten. 109% Hgb. F.I. 1,25. Leukocytenwerte um 10 000 mit relativer Lymphopenie, sonst o. B. Thrombocyten um 60–90 000. Blutungs- und Gerinnungszeit leicht verlängert. Quick um 50%. Im Sternalmark keine Anhaltspunkte für perniciose Anämie. Im Urin kein Zucker, Tyrosin oder Leucin. Diastasewerte nicht erhöht. Stuhl o. B. Serumwerte: Eiweiß 6,3%. Rest-N, Calcium, Phosphate und Alkalireserve normal. Bilirubin bis 20 mg% ansteigend, Serumeisen bis 225 γ %. Alkalische Phosphatase dauernd auf doppelte Werte von 8–10 B. E. erhöht. Takata-, Weltmann-, Kephalin-Cholesterin- und Cadmium-Reaktion pathologisch. Nüchternblutzucker nicht erhöht, aber deutlich pathologischer Staub-Effekt. Der Patient stirbt 1½ Monate nach Spitaleintritt an zunehmender Kreislaufinsuffizienz.

Die *Sektion* ergibt ein multizentrisches, cholangiocelluläres Leberkarzinom bei allgemeiner Hämochromatose mit interinsulärer bis anulärer Pigmentcirrhose der Leber. Metastasen in parapancreatischen, abdominalen und bifurkalen Lymphknoten, in Nebennieren und Lungen. Portale Stauung und akut entzündliche Veränderung der Milz bei hypostatischer Pneumonie. Allgemeine Arteriosklerose und chronische Stauungsorgane bei dilatiertem Herzen. Balkenblase bei myoglandulärer Prostatahypertrophie. Multiple Dünndarmgeschwüre. Melanosis coli.

Fall 2 (S. Nr. 848/42), Mann, 50 J. Bei dem Manne, der früher reichlich Alkohol konsumiert hatte, wird erstmals im Alter von 41 Jahren eine Lebervergrößerung festgestellt. Mit 50 Jahren *Spitaleinweisung* wegen schwerer Kachexie (med. Klinik, Krankenhaus Neumünster, Prof. W. v. Wyss): Patient anfänglich afebril, später schubweise Temperatur bis 38°. Puls zwischen 60 und 100 Min. Senkung bis 47 mm. Blutdruck 165/90 mm Hg. Außer der Facies aethylica keine auffälligen Hautveränderungen. Herz nicht verbreitert. Im Ekg. auffallend niedere Ausschläge und Zeichen von Myokardschaden. Leberrand 3 Querfinger unter dem Rippenbogen, derb und druckempfindlich. Die Leber gibt einen auffallend dichten Röntgenschaten. Milz nicht palpierbar. Magensaft hyperacid. Rotes Blutbild anfänglich normal, später 6,4 Mill. Erythrocyten bei 106% Hgb. F.I. 1,2. Leukocytose bis 15 000 ohne besondere Zellverteilung. Reichlich Plättchen. Takata pathologisch. Übrige Serumwerte normal. Keine Serumeisenbestimmung. Urin anfänglich zuckerfrei. Terminal einmal Zucker nachgewiesen. Stuhl abgesehen von gelegentlichen Röntgenschaten o. B. Vorübergehendes Lungeninfiltrat. Mehrfache Ascitespunktionen bis 4,5 Liter. Milz anscheinend kleiner werdend. Tod nach 4½monatigem Spitalaufenthalt an zunehmender Kachexie.

Bei der *Sektion* findet man eine allgemeine Hämochromatose mit anulärer Pigmentcirrhose der Leber und primärem, multizentrischem Leberzellkarzinom mäßigen Differenzierungsgrades. Metastasen fehlen. Milz portal gestaut und entzündlich verändert. Ascites von 3 Litern.

Fall 6 (S. Nr. 655/47), Mann, 64 J. Der chronische Alkoholiker leidet seit längerer Zeit unter allgemeinen Ödemen und Arrhythmia perpetua. Die Leber ist schon seit Jahren vergrößert und auffallend derb. Die Haut zeigt eine fleckige, zum Teil ikterische Verfärbung. Die Herzinsuffizienz kann schließlich kaum mehr behoben werden. Mehrfache Ascitespunktionen. Zunehmender Icterus und Tod (Befund Dr. F. Kübler, Bauma).

Die *Sektion* ergibt auch hier eine allgemeine Hämochromatose mit einem primären, unizentrischen, eher undifferenzierten Leberzellkarzinom bei Pigmentcirrhose der Leber im anulären Stadium. Der Ductus hepaticus wird durch Tumormassen komprimiert. Es besteht ein schwerer allgemeiner Icterus mit ikterischer Nephrose, eine portale Stauungsmilz und ein hämorrhagischer Ascites von 500 cm³. Fleckige Hautblutungen weisen auf eine hämorrhagische Diathese hin. Das Herz ist hypertrophisch und dilatiert. Metastasen fehlen.

Fall 28 (S. Nr. 1683/51), Mann, 54 J. Der 54jährige Patient muß bereits mit 45 Jahren wegen eines Magengeschwürs vorzeitig pensioniert werden. Alkoholabusus wird strikte negiert. Ein halbes Jahr vor dem Tode treten kolikartige Schmerzen im Oberbauch und ischiasartige Beschwerden auf. 5 Wochen vor dem Ableben Ascites und Icterus. *Klinikeinweisung* wegen einer Oesophagusblutung (Rotkreuzspital, Prof. W. Gloor): Schlechter AZ. Fahlgelbe Hautfarbe. Temperatur afebril. Puls um 100/Min. Senkung 19/41 mm. Blutdruck 130/90 mm Hg. Herz bds. verbreitert. Im Ekg. Myokardschaden mit stark verlängerter Überleitungszeit. Ascites. Leberrand 3 Querfinger unter dem Rippenbogen palpierbar, derb und feinhöckerig. Rotes Blutbild normal. Hgb. 103%. Mäßige Leukocytose von 11 700 mit relativer Lymphopenie. Reichlich Plättchen. Rest-N im Serum 80 mg%. Eiweiß 7,3%. Takata pathologisch. Weltmann leicht verbreitert. Bilirubin auf 7,7 mg% erhöht. Es werden 7,5 Liter eines hämorrhagischen Ascites punktiert. Trotz intensiver Herztherapie stirbt der Patient 2 Tage später an Kreislaufversagen.

Die *Sektion* ergibt eine allgemeine Hämochromatose mit einem multizentrischen Leberzellkarzinom bei anulärer Pigmentcirrhose der Leber. Es handelt sich um ein ziemlich hoch differenziertes Karzinom mit Metastasen in abdominalen Lymphknoten, rechter Nebenniere und Wirbelsäule. Daneben werden folgende Befunde erhoben: Zeichen portaler Stauung mit portaler Stauungsmilz, Oesophagusvaricen und Ascites. Allgemeine Arteriosklerose. Alter Herzvorderwandinfarkt mit Übergreifen auf Septum beistenosierender Coronarsklerose. Narben nach Endocarditis der Mitralklappen. Chronische Stauungsorgane. Vernarbtes Magengeschwür. Im Pankreas finden sich, allerdings nur mikroskopisch erkennbar, einzelne Fettgewebsnekrosen, die wohl in erster Linie als indirekte Folgen der Tumordurchsetzung benachbarter Lymphknoten aufzufassen sind.

Fall 33 (S. Nr. 226/49; St. Gallen, Prof. E. Uehlinger). Der bei seinem Tode 64jährige Patient soll im Alter von 17 Jahren eine Gelbsucht durchgemacht haben. Mit 50 Jahren wird beim ihm in der *med. Klinik des Kantonsspitals St. Gallen* (Dr. O. Gsell) erstmals eine perniciose Anämie gefunden, wegen der er in den folgenden Jahren mehrfach hospitalisiert wird. Es besteht eine Anacidität und vor allem schon damals eine auffällige Braunfärbung der Haut. Die Leber ist anfänglich am Rippenbogen palpabel. Bereits 1 Jahr später stellt man aber einen auffällig großen Bauch fest. Die Leberdärfung ist parasternal 16 cm hoch. Nach 2 weiteren Jahren, 11 Jahre vor dem Tode, wird wegen der vergrößerten und etwas derben Leber erneut der Verdacht auf eine Lebercirrhose geäußert. Milz perkussorisch ebenfalls vergrößert. Im Sternalmark reichlich Hämosiderin. 9 Jahre vor dem Tode zieht sich der Patient

eine fragliche Rippenfraktur zu und 1 Jahr später eine Beckenfraktur. Im folgenden Jahr wird eine Osteoporose der Wirbelsäule mit beginnender Fischwirbelbildung gesehen. Der Patient klagt über Rückenschmerzen. Erstmals taucht auch der Verdacht auf eine Hämochromatose auf, der aber wegen des Fehlens von Hämosiderin in einem excidierten Stück Bauchhaut wieder fallen gelassen wird. Während die Glukosebelastung nach Staub 9 und 7 Jahre vor dem Tode noch normal ausfällt, zeigt sie 5 Jahre vor dem Tode erstmals einen angedeutet pathologischen Verlauf. 2 Jahre vor dem Tode wird schließlich der Diabetes mellitus manifest. Leber und Milz sind deutlich vergrößert, derb. Die Haut zeigt eine schmutzig-braune Verfärbung belichteter Abschnitte und der Genitalgegend. Man greift deshalb auf die Diagnose Hämochromatose zurück. 2 Jahre später stirbt der Patient im diabetischen Coma. Das Blutbild zeigt im Laufe der Jahre immer wieder eine typische und auf Behandlung ansprechende perniciöse Anämie. Der Takata wird erst 3 Jahre vor dem Tode erstmals positiv. Das Bilirubin steigt in den letzten Jahren sukzessive auf 2,0 mg%. Der Serumeisenspiegel beträgt maximal 203 γ %. Die Senkung schwankt in großer Breite, ist zeitweise fast normal, gelegentlich aber auch bis auf 123/131 mm erhöht. Fieber fehlt. Puls um 80/Min. Blutdruck 130/85 bis 160/90 mm Hg. Ein merklicher Abfall fehlt auch in den späteren Jahren. Doch spricht der Patient 2 Jahre vor dem Tode auf Desoxycorticosteronacetat gut an. In den letzten 3 Jahren treten Zeichen von Herzinsuffizienz auf. Im Ekg. Linkstyp und Zeichen von Myokardschaden. Neurologische Ausfallsymptome fehlen.

Die *Sektion* ergibt ein primäres, multizentrisches Leberzellkarzinom bei allgemeiner Hämochromatose mit anulärer Pigmentcirrhose der Leber. Metastasierung in periportale, parapancreatische und paraportale abdominale Lymphknoten. Herzdilatation. Cholelithiasis. Deutliche Hodenatrophie und besondere Brüchigkeit der Rippen.

Berücksichtigen wir nur diese 5 eindeutigen Fälle, so ergibt sich eine Häufigkeit von 14,7%. Aber auch diese Zahl dürfte noch zu hoch gegriffen sein, da zahlreiche unkomplizierte Beobachtungen von Pigmentcirrhose in unserer Betrachtung nicht eingeschlossen sind (siehe Seite 17). Prozentmäßig gelangen wir damit in den Grenzbereich der gewöhnlichen Laennec'schen Lebercirrhose, für die teilweise eine Karzinomanfälligkeit von 6–15,7% angegeben wird (*de Josselin de Jong* [93]). In der Regel sind die Prozentsätze allerdings viel niedriger. *Berk* und *Lieber* (9c) fanden in ihren Fällen 3,4%, bei einer Sammelstatistik 5,6%. *Warren* und *Drake* (186) errechneten bei einer allerdings sehr kleinen Serie 3,2%. Nach diesen Zahlen muß bei hämochromatotischen Lebern trotzdem mit einer besonderen Karzinomdisposition gerechnet werden. Die Ursache dieser Anfälligkeit ist unbekannt. In unserer Serie sind die entsprechenden Lebern fast ausschließlich in der Gruppe mit besonders schwerer Hämosiderose zu suchen, so daß man sich mit *Althausen* und *Kerr* (6) fragen kann, ob die Hämosiderose selbst eventuell einen begünstigenden Einfluß ausüben könnte. *Warren* und *Drake* (186) werfen die gleiche Frage auf und machen auf Versuche von *Campbell* (25) aufmerksam, der bei Ratten, die reinen Eisenoxydstaub inhalierten, eine erhöhte Zahl von Fällen mit Lungenkarzinom fand. Andererseits muß aber auch berücksichtigt werden, daß Patienten mit malignen Tumoren an sich recht häufig eine Hämosiderose besonders von Leber und Milz aufweisen, daß also einfach eine sekundäre, durch das Karzinom bedingte Pigmentverstärkung vorliegen könnte.

Die *großen Gallenwege* sind mikroskopisch nicht systematisch untersucht worden. Makroskopisch sind in den wenigsten Fällen wesentliche Veränderungen zu sehen. Eine Cholelithiasis liegt nur bei 2 Patienten vor. Von einer besonderen Häufigkeit, wie sie *Guye* (62) in seinen Fällen beobachtet hat, kann in unseren Fällen nicht gesprochen werden. Bei einer Beobachtung findet sich ein Karzinom des Gallenblasenbettes. In einem Falle zeigen histologische Präparate der Gallenblase Hämosiderin in ihrer Epithel-
auskleidung und Ceroid im anliegenden Bindegewebe. Bei einer zweiten Beobachtung sind beide Anteile pigmentfrei.

Pankreas

Leider fehlen in der Mehrzahl unserer Fälle Gewichtsbestimmungen oder Maßangaben des Pankreas, so daß wir zu der umstrittenen Frage seiner Größe bei Hämochromatose – eine Frage, die besonders im Zusammenhang mit den endokrinen Störungen interessiert – nicht sicher Stellung nehmen können. Während einzelne Untersucher ausgesprochene Vergrößerungen der Bauchspeicheldrüse fanden, betonen andere die Kleinheit dieses Organes (Übersicht bei *Sheldon*). Diese Unterschiede kommen auch an Hand der wenigen Fälle mit Gewichtsbestimmung unserer Serie zum Ausdruck: 27 g Fall 9; 39 g Fall 5; 50 g Fälle 20 und 12; 60 g Fall 34; 90 g Fall 23; 105 g Fall 28; 110 g Fall 18.

Die Fettgewebsthroughsetzung spielt dabei wohl eine gewisse, aber sicher nicht die einzige und ausschlaggebende Rolle, zeigt doch Fall Nr. 5 mit einem Pankreasgewicht von nur 39 g eine sehr starke Lipomatose, während bei Fall Nr. 28 trotz eines Pankreasgewichtes von 105 g die Fettinfiltration relativ bescheiden ist. Die Farbe spielt fast durchwegs von Braun gegen Rostfarben. Die Konsistenz ist in der Regel deutlich vermehrt.

Mikroskopisch zeigen fast alle unsere Fälle mit oder ohne Diabetes cirrhotische Veränderungen. Eine Ausnahme macht nur Fall 7, eine diabetesfreie Patientin, mit praktisch unversehrttem Pankreasgewebe. Auch an der Bauchspeicheldrüse sind in bezug auf die Cirrhoseart gewisse Sonderformen erkennbar, indem sich grobe interlobuläre Cirrhosen mit breiten Bindegewebssträngen und eigentlichen Narbenfelder von Cirrhosen mit ausgesprochen zartem und feinmaschigem intralobulärem Bindegewebsnetz unterscheiden lassen. In 7 unserer Beobachtungen überwiegen die feinmaschigen Anteile, in 11 dagegen die grobherdigen Bezirke. 6 Fälle zeigen ein Kombinationsbild. Bei den restlichen 10 Fällen handelt es sich nur um leichte Cirrhosen oder um so schwere postmortale Zersetzungen, daß keine nähere Differenzierung mehr möglich ist. Eine eindeutige Beziehung zwischen Cirrhosetyp des Pankreas und der Leber besteht nicht. Die feinfleckigen Pankreas-cirrhosen sind bei regelmäßigen Lebercirrhosen häufiger als bei unregelmäßigen, kommen aber auch bei diesen vor. Die Kombinationsformen des Pankreas gehören sowohl Fällen mit regelmäßiger wie mit unregelmäßiger Lebercirrhose an. Atrophische Bauchspeicheldrüsen weisen vorwiegend grob-

herdige Cirrhosen auf. Aber auch die Fälle mit normalem Drüsengewicht zeigen grobherdige Bezirke.

Entzündliche Infiltrate lassen sich nur in knapp einem Drittel der Fälle in Form von Lymphocyten- und Plasmazellgruppen nachweisen. Größere Ausdehnung nehmen sie in keinem der Schnitte an. Dagegen ist eine gewisse Durchsetzung mit Fettzellen fast überall erkennbar. Nur 6 Fälle lassen mikroskopisch eine wesentliche Vermehrung des Fettgewebes vermissen. Fettgewebsnekrosen, makroskopisch in den Fällen 16 und 27 erkennbar, finden sich in mikroskopischer Ausdehnung zudem in Fall 28, bei dem die Hämochromatose durch ein multizentrisches Leberzellkarzinom kompliziert ist (s. Seite 26). Die Nekrosen dürften in diesem Falle indirekt durch die Tumordurchsetzung peripankreatischer Lymphknoten verursacht worden sein. Das Gefäßsystem zeigt abgesehen von der Pigmentierung keine Besonderheiten.

Die Drüsenacini werden durch den cirrhotischen Prozeß vielfach weitgehend zerstört. Dagegen zeigen die kleinen Ausführungsgänge häufig (in 13 der 21 für diese Untersuchung noch brauchbaren Fälle) eine gewisse Wucherungstendenz, die zum Teil so ausgesprochen sein kann, daß ganze Nester gewucherter Gänge in fast adenomartigen Feldern zu sehen sind. Die größeren Gänge bieten dagegen ein ruhiges Bild und zeigen häufig eine gewisse Perisklerose.

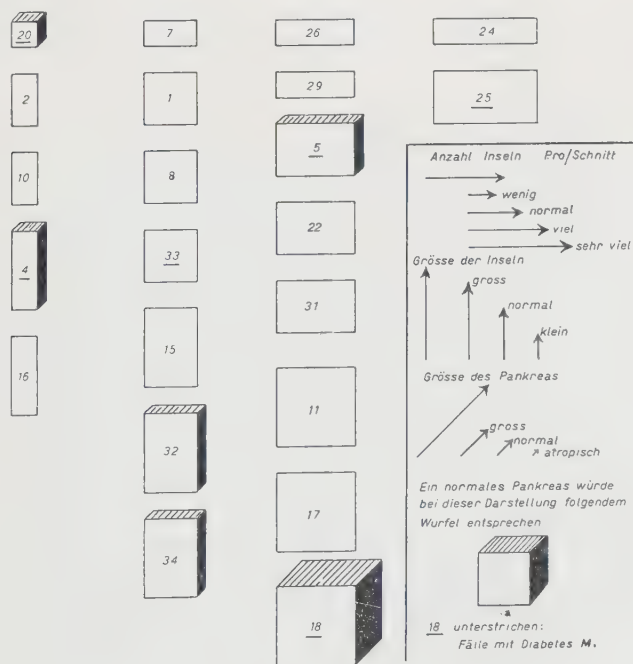


Tabelle 4

Pankreasinseln: Anzahl und Größe der Inseln und Gesamtausdehnung des Inselapparates. (Die Zahlen in den Rechtecken entsprechen den Nummern der Fälle.)

Im Gegensatz zu dem relativ monotonen Bild des exokrinen Drüsenanteils weist der endokrine Pankreasteil viel buntere Aspekte auf. 12 Fälle fallen wegen der starken postmortalen Veränderungen außer Betracht. Eine schematische Darstellung der Inselveränderungen der restlichen 22 Fälle findet sich in Tab. 4. Diese ist mit aller Vorsicht zu interpretieren, dürfen wir doch nicht vergessen, daß uns in der Regel nur Schnitte aus einer oder wenigen Stellen des Pankreas zur Verfügung stehen, daß daher Rückschlüsse auf die Gesamtstruktur des Organes nur beschränkte Gültigkeit haben. Dem Einwand, infolge Mißachtung der Fettgewebsthroughsetzung falsche Schlüsse in bezug auf die Gesamtmenge des Drüsengewebes gezogen zu haben, können wir mit dem Hinweis auf Fall 25 entgegentreten, bei dem sich die Fettinfiltration in mäßigen Grenzen hält und bei dem der Inselapparat trotz klinisch nachgewiesenem Diabetes mellitus vergrößert erscheint. Nur in 5 oder 6 Fällen dürfte eine wesentliche Reduktion von Inselzahl und -größe vorliegen, während in den übrigen Fällen, wenigstens was die Schnittebene anbelangt, normale oder eher gegensätzliche Verhältnisse zu herrschen scheinen. Leider fehlt uns in der Mehrzahl der Fälle die dritte Dimension, d. h. die Kenntnis der räumlichen und nicht nur flächenmäßigen Ausdehnung des Inselapparates. Die wenigen voll untersuchten Fälle bestärken uns aber in der Auffassung, daß bei verschiedenen Beobachtungen – selbst bei Patienten mit Diabetes – nicht von einer wesentlichen Reduktion des Inselapparates gesprochen werden darf, daß vielmehr Vermehrung und teilweise auch Vergrößerung der Inseln nicht allzu seltene Begleiterscheinungen der Hämochromatose sein dürften. Eine besondere Darstellung der A- und B-Zellen konnte in unseren Fällen mit meist nur schlecht erhaltenem Pankreas nicht vorgenommen werden, was in diesem Zusammenhange von großem Interesse wäre (*Ferner* [47b]).

Das unterschiedliche Verhalten des Inselapparates geht auch aus einer Zusammenstellung von *Sheldon* (162) hervor. Er fand unter 64 Fällen von Hämochromatose der Literatur folgende Angaben über Inselgröße und -zahl: normale Verhältnisse in 10 Fällen, vergrößerte Inseln in 9, verkleinerte in 7 Fällen. In der Mehrzahl der Beobachtungen war die Zahl vermindert, in 20 Fällen konnten die Inseln nicht mehr identifiziert werden. In fast einem Drittel der Fälle muß deshalb von einem normalen oder hypertrophischen Inselapparat gesprochen werden.

Die Inseln lassen häufig, in fast der Hälfte der Fälle, eine meist leichte Fibrose ihres umgebenden Bindegewebes erkennen. Größeres Format nimmt dieser Prozeß nur in seltensten Fällen an. Zum Teil wird er auch nur vorgetauscht, indem Inselnsprosse besonders in ausgedehnten Narbenfeldern zur Ausbildung gelangen, wie in unseren Fällen 11 und 18. Derartige Sproßbildungen sind nicht allzu selten, lassen sie sich doch in 5 unserer Fälle deutlich nachweisen. Möglicherweise sind auch die häufig zu sehenden Deformierungen der Inseln mit ovalen oder gelappten Herden auf derartige Wucherungen zurückzuführen. Meist ist die Perisklerose der Inseln auch mit einer geringen Vermehrung des intrainsulären Bindegewebes verbunden, die jedoch selten größere Ausmaße annimmt. In einem Fall findet sich eine isolierte *Amyloidablagerung in den Inseln* (Abb. 4), wie sie bei Diabetes mel-

litus gelegentlich gefunden wird (*Ahronheim* [2]). In unserem entsprechenden Falle einer typischen Hämochromatose mit Tod im hepatischen Coma fehlen klinisch aber ausgerechnet Zeichen eines Diabetes mellitus.

Fall 17 (S. Nr. 311/50), Mann, 67 J. Der 67jährige Patient, Reisender eines Spirituosen-geschäftes und chronischer Alkoholiker, leidet seit 2 Jahren an Durchfällen. 3 Tage vor dem Tode wird er in einem hepatischen Coma in die *med. Universitätsklinik Zürich* (Prof. W. Löffler) eingewiesen: Schwerkranker, benommener Mann von grazilem Körperbau. Allgemeiner Icterus (Bilirubin im Serum 9,8 mg%). Sonst keine abnorme Pigmentierung feststellbar. Temperatur zwischen 36 und 39° schwankend. Puls 90–120/Min. Senkung 72/74 mm. Blutdruck 140/110 mm Hg. Herz leicht nach links verbreitert. Im Ekg. pathologischer Linkstyp mit verlängerter Q-T-Dauer. Leber nicht, Milz dagegen am Rippenbogen palpabel. Deutlicher Wadendruckschmerz. Im Blutbild hyperchrome Anämie von 65% Hgb. 1.8 Mill. Erythrocyten. F.I. 1,8. Leukopenie von 2000. 20 000 Thrombocyten. Verlängerte Blutungs- und Gerinnungszeit. Quick 10–15%. Im Sternalmark Veränderungen im Sinne einer perniziösen Anämie (*Koszewski* [101]). Im Urin Spuren von Eiweiß und Bilirubin. Kein Tyrosin, Leucin oder Zucker. Serumeisen 175 γ%. Cholesterin 75 mg%. Rest-N 75 mg%. Eiweiß 6,1%. Weltmann-, Kephalin-Cholesterin- und Cadmium-Reaktion pathologisch. Takata normal. Phosphate erhöht bis 6,6 mg%. Alkalische Phosphatase normal.

Die *Sektion* ergibt eine allgemeine Hämochromatose mit anulärer Pigmenteirrhose der Leber. Portale Stauung und subakute entzündliche Veränderung der Milz. Hämorrhagische Diathese: Hautblutungen und Melaena. Chronische Stauungsorgane bei relativer exzentrischer Hypertrophie der rechten Herzkammer mit brauner Pigmentierung des Myokards. Lebercyste. Solitärer Cholesterinpigmentstein der Gallenblase. Die relativ großen und zahlreichen Pankreasinseln zeigen an den Kapillaren teilweise homogene, van-Gieson-negative Bänder, die sich mit Kongorot färben (Abb. 4). Amyloidablagerungen an anderen Stellen des Körpers fehlen.

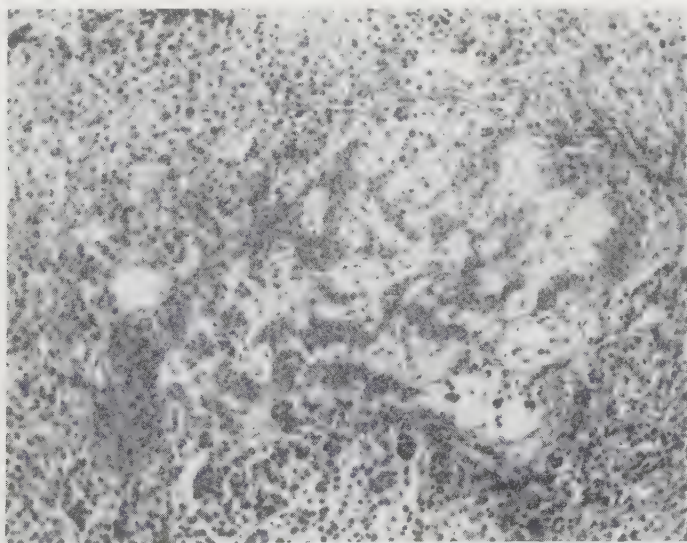


Abb. 4 (Fall 17, Mann 67 J.). Pankreas. Inselamyloidose. Das Amyloid erscheint in dieser Abbildung als helle Bänder. (Paraffin, van Gieson 95fach.)

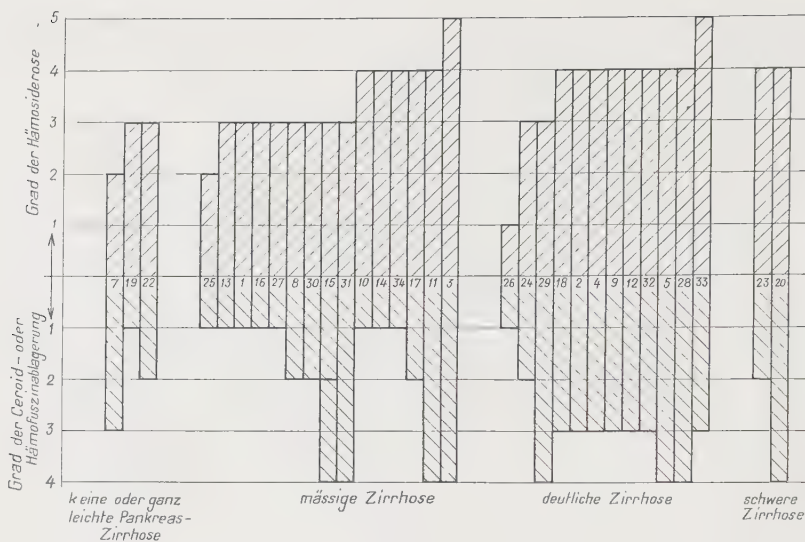


Tabelle 5

Pankreas: Beziehung von Grad der relativen Hämosiderin- und Ceroid- oder Hämofuscinpigmentierung mit der Intensität der Pankreascirrhose. (Die Zahlen in den Kolonnen entsprechen den Nummern der Fälle.)

Die Pigmentierung ist in fast allen unseren Fällen von erheblicher Intensität, besonders die Hämosiderose (Tab. 14). Das *Hämosiderin* wird in erster Linie in den Drüsenepithelien und im Bindegewebe, dann aber auch in den kleinen Ausführungsgängen und, entgegen den Verhältnissen in der Leber, gelegentlich auch in Epithelien größerer Ausführungsgänge eingelagert. Auch hier bleiben in der Regel neugebildete Gänge pigmentfrei. Die Arterien, weniger auch die Venen, sind ganz selten an der Hämosiderose beteiligt. Inselhämosiderose ist relativ häufig, aber in sehr verschiedener Stärke zu sehen. Auffallenderweise zeigen gerade die Fälle schwerster Inselbeteiligung keinen Diabetes mellitus. Eindeutige Beziehungen zwischen Hämosiderose und Pankreascirrhose bestehen nicht (Tab. 5).

Das gleiche gilt für das *Ceroid*. In der Regel zeigen Beobachtungen mit schwerer Hämosiderose wohl massive Ceroid- oder Hämofuscinablagerungen. Daneben finden sich aber auch Pankreasschnitte mit schwerer Hämosiderose und nur leichter Ceroidpigmentierung oder umgekehrt. In 10 Fällen lassen sich Ceroidablagerungen in den Drüsenzellen selbst nachweisen. Bei 10 Beobachtungen fehlen dagegen derartige Pigmentierungen. Die restlichen Fälle wurden nicht entsprechend untersucht, oder die Organe sind zu schlecht erhalten. Auffällig ist das Auftreten von Ceroid im Zusammenhang mit Drüsennekrosen in Fall 23. Die kleinen Drüsengänge enthalten nur selten Ceroid, die größeren etwas häufiger. Die Bindegewebssepten fast sämtlicher Beobachtungen sind pigmentiert, wobei die Umgebung größerer Arterien und Venen bevorzugt wird. Die Gefäßwände selbst zeigen teilweise

ebenfalls Pigmenteinlagerungen, meist im Ausmaße der übrigen Pigmentierung. Nur Fall 15 weist eine besondere Bevorzugung der Gefäßwände auf. In den Inseln konnten wir nur in 2 Fällen (1 und 31) Ceroid sehen, beides Fälle mit ausgesprochener Inselhämosiderose ohne Diabetes. In 2 weiteren Beobachtungen liegt in dem die Inseln umgebenden Bindegewebe wenig Ceroid.

Zusammenfassend betrachtet, weisen die Bauchspeicheldrüsen all unserer Fälle mit einer einzigen Ausnahme cirrhotische Veränderungen verschiedener Intensität auf. Sichere Beziehungen zwischen Cirrhose, Hämosiderose und Ceroidablagerung scheinen nicht zu bestehen. Die Cirrhose kann fein und intralobulär oder grobfleckig und interlobulär sein. Mischformen sind relativ häufig. Die Inseln sind in der kleineren Zahl der Fälle numerisch reduziert und klein, in der Mehrzahl normal, vermehrt oder vergrößert. Ceroidablagerungen sind darin selten, Hämosiderosen dagegen häufiger, wobei diese vor allem bei Patienten ohne Diabetes höchste Grade zu erreichen scheinen. In einem Falle besteht eine Inselamyloidose. Es handelt sich ausgerechnet um einen Patienten ohne klinische Zeichen eines Diabetes.

Milz

Die Milzgewichte, aus Tab. 6 ersichtlich, sind von der Lebergröße abhängig, nehmen sie doch mit steigenden Lebergewichten ebenfalls zu. Eine Ausnahme machen einzig die Fälle mit komplizierendem Leberkarzinom, da

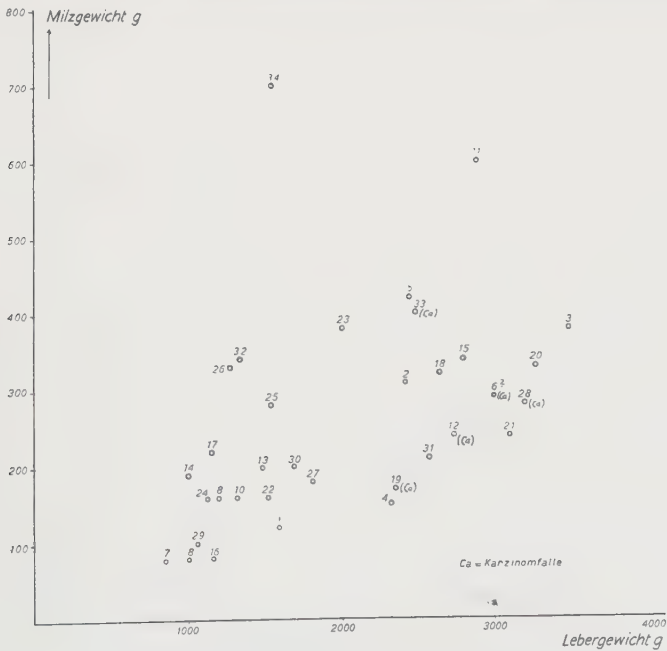


Tabelle 6
 Beziehung zwischen Milz- und Lebergewichten.
 (Die Zahlen entsprechen den Nummern der Fälle.)

diese Lebern ihre Größen nicht in erster Linie dem cirrhotischen Prozeß, sondern dem zusätzlichen Karzinom verdanken. Aus dem Rahmen der übrigen Beobachtungen fällt ferner Fall 34 mit einem Milzgewicht von 700 g, bei dem leider nähere klinische Daten, vor allem auch Angaben über Blut und blutbildendes System, fehlen. Die mikroskopischen Präparate zeigen zusätzliche entzündliche Veränderungen, aber keine Blutbildungsherde. Die von uns gefundenen Milzgewichte stimmen mit den Angaben *Sheldons* (162) nicht überein. Er errechnet für die 66 von ihm zusammengestellten Fälle der Literatur mit bekannten Milzgewichten einen Mittelwert von 416 g. Das durchschnittliche Milzgewicht unserer Fälle beträgt nur 260 g. Das niederste registrierte Milzgewicht bei Hämochromatose soll nach seinen Ausführungen 116 g betragen, ein Gewicht, das von 4 unserer Fälle mit Milzgewichten von 80–100 g unterboten wird. Auffälligerweise handelt es sich bei drei dieser Patienten um Frauen, von denen eine klinisch ein sprueartiges Bild aufwies. Da bei Sprue schwere Milzatrophen die Regel darstellen, haben wir es in derartigen Fällen vielleicht gelegentlich mit einem Kombinationsbild portaler Stauung mit Sprueatrophie zu tun. Die größeren Milzgewichte unserer Serie sind in der Gruppe der hypertrophischen Lebern zu suchen. Da diese vor allem die regelmäßigen Cirrhosen umfassen, die einen viel weniger intensiven Umbau erkennen lassen als die unregelmäßigen Cirrhosen mit sicher wesentlich schwerer in Mitleidenschaft gezogenem Gefäßsystem, müßte die alte Streitfrage nach der Ursache der großen Milz bei Lebercirrhose in unseren Fällen wohl eher zugunsten einer zusätzlichen gleichzeitigen Schädigung der Milz und nicht nur einer sekundären, rein abflußbedingten Störung derselben entschieden werden. Die Konsistenz der Milz ist in der Regel erhöht, die Brüchigkeit entsprechend vermindert. Die Kapseln sind vielfach verdickt und gelegentlich braun verfärbt. Veränderungen im Sinne einer Perisplenitis pseudocartilaginea und Verwachsungen sind häufig. Die Schnittflächen sind in vielen Fällen braun gefärbt und geben eher spärlich Abstrichsaft.

Mikroskopisch stehen die Zeichen portaler Stauung fast in allen Fällen im Vordergrund. Das Bindegewebsgerüst ist in der Regel verstärkt; die Sinus klaffen. Die Trabekel sind nicht besonders dicht gelagert, häufig aber von plumper Gestalt. Die Kapseln sind oft verbreitert. Die relative Follikelzahl ist in einem Drittel der Fälle normal; die Follikel selbst sind vielfach aber klein. In einem weiteren Drittel sind die Follikel vermehrt und können erhebliche Größenunterschiede aufweisen. Im letzten Drittel ist ihre Zahl vermindert und ihre Größe vorwiegend reduziert. Nur in 2 Fällen fehlen histologische Schnitte. Leichte bis mäßige entzündliche Veränderungen, meist in Form von Lymphocyten- und Plasmazellinfiltraten finden sich bei fast allen Fällen. Riesenzellen sind nur in einem Falle zu sehen. Auch Blutbildungsherde sind eher selten (3 Fälle). Die Arterien sind relativ häufig sklerotisch. Wandverquellungen der Zentralarterien sind in ungefähr 50% der Beobachtungen zu sehen.

Im Gegensatz zu den Angaben zahlreicher Autoren ist die *Milzhämösiderose*

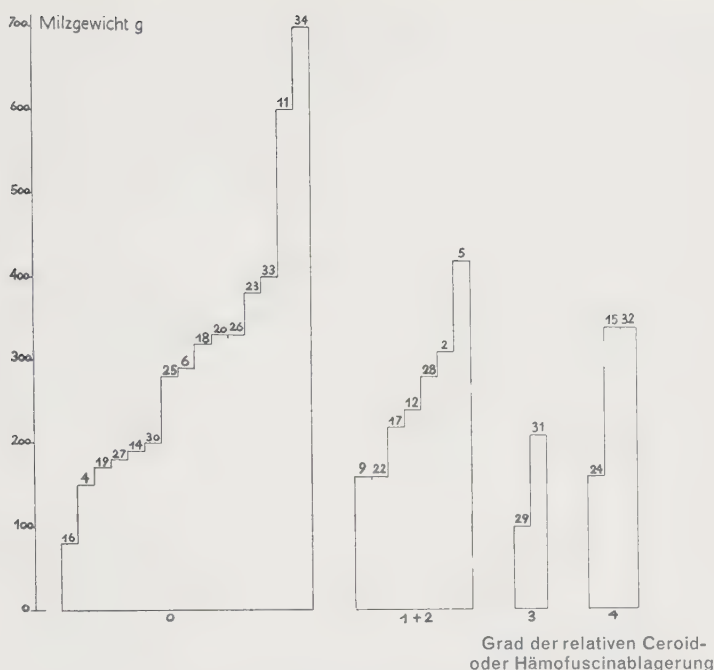


Tabelle 7

Milz: Beziehung zwischen Gewicht und Grad der relativen Ceroid- oder Hämfuscinpigmentierung. (Die Zahlen über den Kolonnen entsprechen den Nummern der Fälle.)

rose unserer Fälle meist recht beträchtlich (Tab. 14). Nur in Fall 34 mit dem größten Milzgewicht bleibt das Organ hämosiderinfrei. Eine Beziehung zwischen Milzgewicht und Hämosideringehalt ist nicht ersichtlich, während der Ceroid- oder Hämfuscingehalt bei kleinen Milzen etwas ausgesprochener zu sein scheint als bei großen (Tab. 7). Eine Kapselhämosiderose fehlt fast nie. Das Hämosiderin bevorzugt dabei die innersten, unmittelbar der Pulpa anliegenden Abschnitte. Die Trabekel sind etwas weniger häufig, dafür aber gelegentlich intensiv und vielfach auch diffus mit eisenpositivem Pigment durchtränkt. Die Follikelhämosiderose ist – sofern überhaupt vorhanden – auch bei ausgeprägter Hämosiderose des übrigen Organes meist ganz bescheiden. Bei Eisenfärbung fallen daher die Follikel als helle, fast eisenfreie Inseln auf. Einzig ihre Reticulumzellen enthalten gewöhnlich etwas Hämosiderin. Dagegen weist die Pulpa, abgesehen von 2 Fällen, eine deutliche Hämosiderose auf, wobei das Hämosiderin in Reticulumzellen, Sinuszellen und Makrophagen abgelagert wird. Arterien und Venen sind gelegentlich hämosiderinhaltig. Eine besondere Bevorzugung der Milzgefäße gegenüber den Blutgefäßen anderer Organe (*Sheldon* [162]) können wir jedoch nicht konstatieren. Auffallend sind höchstens die schmalen Pigmentsäume um die Zentralarterien in sonst pigmentfreien Follikeln.

Die *Ceroid- oder Hämfuscinpigmentierung* tritt gegenüber der Hämo-

siderose ganz in den Hintergrund. In 7 Fällen fehlen uns entsprechend gefärbte Schnitte. Das zweite Pigment läßt sich einzig in 12 Milzen der restlichen 27 Beobachtungen nachweisen, meist in nur ganz bescheidener Ausdehnung. Eine Ausnahme machen ohne ersichtlichen Grund die Fälle 15, 24 und 32. Die Pigmentierung betrifft vor allem Trabekel, Arterien, Venen und nur ganz selten auch die Kapsel, während Follikel und Pulpa praktisch immer pigmentfrei bleiben.

Zusammenfassend betrachtet, weisen die Milzen bei Hämochromatose starke Gewichtsunterschiede auf. Ihre Größe ist vom Lebergewicht abhängig. Kleine Milzen sind besonders bei Frauen nicht allzu selten, möglicherweise in Zusammenhang mit sprueartigen klinischen Bildern. Zeichen portaler Stauung und chronisch entzündliche Veränderungen sind kaum zu vermissen. Die Milzhämosiderose ist meist recht ausgesprochen, die Ceroidablagerung dagegen bescheiden.

Lymphknoten

Die Lymphknoten zeigen ein recht einheitliches und monotones Bild, abgesehen von zusätzlichen Veränderungen, wie entzündliche Schwellung, Anthrakose, Tuberkulose und Karzinometastasen. Am schwersten und häufigsten sind die Lymphknoten an Pankreas und Leberpforte befallen, seltener auch entferntere retroperitonäale, mesenteriale und tracheobronchiale Lymphknoten. Sie können vergrößert sein, fallen makroskopisch vor allem aber durch ihre rost- oder schokoladebraune Farbe auf.

Auch mikroskopisch steht die Pigmentierung ganz im Vordergrund (Tab. 14). So zeigen die Lymphknotenpräparate aller 28 Fälle, von denen Schnitte von Lymphknoten, in der Regel aus der Umgebung des Pankreas

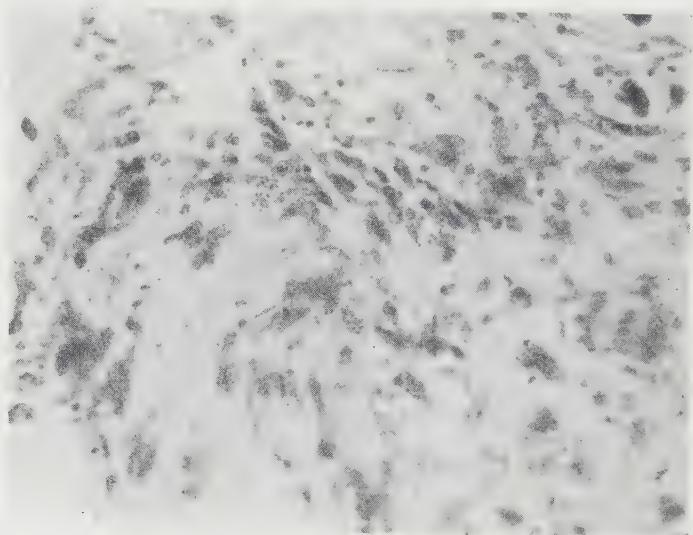


Abb. 5. Parapancreatischer Lymphknoten. Körnige Ceroidablagerung.
(Fall 24, Mann, 74 J.; Paraffin, Tbc., 180fach.)

oder der Leberpforte, zur Verfügung stehen, eine *Hämosiderose*. Diese ist in 19 Fällen als schwer, in 3 als mäßig und in 6 als leicht zu bezeichnen. Das Hämosiderin ist vor allem im Sinusgebiet, in Sinusendothelien und ganzen Feldern von Makrophagen eingelagert. Auch die Reticulumzellen der Markstränge sind häufig pigmentiert. Follikel sind in den wenigsten Fällen noch erkennbar. Sie bleiben in der Regel hämosiderinfrei wie in der Milz. Kapsel und Trabekel schließen in ungefähr $\frac{2}{3}$ der Beobachtungen Hämosiderin ein, allerdings in geringerer Menge als das Sinusgebiet. Arterienwände und Venenintima können leicht pigmentiert sein.

Fast in allen Fällen sind auch *Ceroid*- oder *Hämo-fuscinablagerungen* erkennbar, die häufig beträchtliche Ausmaße annehmen. Sie fehlen nur in 4 der 28 histologisch untersuchten Fälle. Das zweite Pigment bevorzugt Kapsel, Trabekel und Gefäßwände, während Markstränge und Follikel praktisch immer frei bleiben (Abb. 5). Selten sind in Sinusendothelien einzelne Pigmentkörner, in den Sinus selbst säurefeste Schollen und Tropfen zu sehen.

Zeichen chronischer Entzündung finden sich in $\frac{2}{3}$ der Beobachtungen. Eine Fibrose, häufig allerdings nur geringen Grades, ist in den wenigsten Fällen zu vermissen. In einem einzigen Falle (Nr. 20) sind Fremdkörpergranulome um schollige Eisenablagerungen ausgebildet. Gelegenheitsbefunde wie Anthrakose, Tuberkulose usw. interessieren in diesem Zusammenhang nicht.

Knochenmark

Die Untersuchung des Knochenmarkes stößt an unseren Sektionsfällen auf große Schwierigkeiten, da die postmortale Zersetzung bei schweren Leberkrankheiten besonders rasch fortschreitet und die Beurteilung feinerer Einzelheiten verhindert. Die Knochenschnitte der 20 histologisch untersuchten Fälle zeigen in 17 Fällen ein sehr zellreiches, blutbildendes Mark. Es scheint in der Regel besonders aktiv und nur bei 3 Fällen unverändert zu sein. Die Reticulumzellen sind oft gewuchert, Lymphocytenhäufchen relativ zahlreich. Nur in 5 Fällen sind Schnitte separat eingebetteten Knochenmarkes vorhanden, die in 4 Fällen das Bild eines hyperaktiven, blutbildenden und in einem Falle eines normalen Markes zeigen. Hämosiderin ist in 4 der 5 Fälle vorhanden. Es fehlt nur bei der Beobachtung Nr. 34. Im Mark aller Knochenschnitte liegen kristallartige Einschlüsse verschiedener Ausdehnung, die an Hämosiderin erinnern. Es ist möglich, daß es sich tatsächlich um solches handelt. Bei den chemischen Prozeduren, die der zu entkalkende Knochen durchmachen muß, wagen wir aber nicht, die Identität auf Grund morphologischer Kriterien allein zu entscheiden. Jedenfalls ist es uns nicht gelungen, in entkalkten Schnitten des Falles Nr. 13 Eisen nachzuweisen, in dessen reinen Markpräparaten sicher Eisen vorhanden ist. Eindeutiges *Ceroid* ist nirgends erkennbar. Dagegen erweisen sich tropfenartige Einschlüsse, bei denen es sich um Russelsche Körperchen zu handeln scheint, gelegentlich als säurefest. Was die näheren Einzelheiten des Knochenmarkes und Blutes anbelangt, sei auf die Arbeit von *Koszewski*

(101) verwiesen, der zahlreiche Fälle dieser Serie in hämatologischer Richtung besonders untersucht hat. Eisenablagerungen im Knochenmark erlauben an sich keine diagnostischen Schlüsse (*Masshoff* und *Gruner* [118b]). *Koszewski* (99, 100) hält aber die von ihm in Lymphocyten und Plasmazellen von Blut und Knochenmark nachgewiesenen Eiseneinschlüsse für Hämochromatose spezifisch. Das Vorkommen ausgesprochener hämatologischer Störungen erstaunt im Zusammenhang mit den schweren Lebererkrankungen nicht (*Hotz* [87a], *Koszewski* [99–101]).

Verdauungstrakt

Zunge: Makroskopisch ist in 8 Fällen eine deutliche Schleimhautatrophie zu sehen, auffallenderweise nur bei 2 Männern (Nr. 24 und 26), dagegen bei sämtlichen Frauen unserer Serie (1, 7, 8, 10, 16 und 34). Alle diese Patienten zeigten hämatologisch entweder eine perniciöse oder eine makroplane, hyperchrome Anämie. Nur in Fall 34 fehlen entsprechende Untersuchungen. Gelegentlich ist die Zungenschleimhaut leicht braun pigmentiert. Regelmäßige Untersuchungen auch der restlichen Abschnitte der Mundschleimhäute liegen leider nicht vor. Der Schleimhautpigmentierung an sich kommt allerdings nur ganz bescheidene diagnostische Bedeutung zu, da sie bei pigmentreichen Individuen auch physiologischerweise gefunden wird (*Bloch* [13]). Die Zungengrundfollikel sind zum Teil normal, zum Teil aber im Zusammenhang mit einer Atrophie des gesamten lymphatischen Rachenringes verkleinert.

Von 15 Fällen sind mikroskopische Präparate der Zunge vorhanden. Neben den bereits makroskopisch erkennbaren Atrophien finden sich leichte, nur mikroskopisch faßbare Atrophien in 4 weiteren Fällen. Bei diesen Beobachtungen fehlen allerdings entsprechende Blutveränderungen. Eine Schleimhauthypertrophie mit parakeratotischer Verhornung ist nur bei einem chronischen Trinker und Raucher mit komplizierender Lungentuberkulose zu sehen (Fall 20). Fast in allen Schnitten bestehen Anhaltspunkte leichter chronischer Entzündung, in einem Fall im Zusammenhang mit einem Zungengeschwür.

Die *Hämosiderose* der Zunge selbst ist ganz bescheiden. Epithel, Bindegewebe, Gefäße und quergestreifte Muskulatur bleiben in der Regel verschont. Nur in einem einzigen Falle sind vereinzelte Muskelfasern leicht pigmentiert. Dagegen weisen die Speicheldrüsen – in unseren Fällen handelt es sich fast immer um die *Glandula sublingualis* – relativ häufig, in 6 der 12 entsprechend untersuchten Fällen, eine teilweise beträchtliche *Hämosiderose* auf. Das Pigment liegt sowohl in serösen wie mucösen Drüsenanteilen, ferner in den Epithelien kleinerer Ausführungsgänge.

Auch die *Ceroidablagerungen* beschränken sich fast ausschließlich auf die Speicheldrüsen. Nur in einem einzigen Falle sind die Gefäßwände ceroidhaltig. Dagegen liegen in den Korbzellen der Schleimdrüsen fast sämtlicher Fälle säurefeste Pigmentkörner. An dieser Stelle wurde das Ceroid auch bei Gesunden von *Pappenheimer* und *Victor* (134) nachgewiesen. In viel geringerer Menge und zudem nur in knapp einem Fünftel der Fälle ist es in den Epi-

thelien seröser Drüsenanteile zu sehen, während die Ausführungsgänge all unserer Fälle ceroidfrei sind.

Oesophagus: Varicen sind makroskopisch in 13 der 34, d. h. in über einem Drittel der Fälle zu sehen. Eine nachweisbare Venenruptur mit Blutung findet sich dagegen nur bei einer einzigen Beobachtung. Mikroskopisch bietet der Oesophagus in den 5 histologisch untersuchten Fällen abgesehen von einer Sooroesophagitis keine Besonderheiten. Pigmentablagerungen fehlen.

Magen: Die autoptische Beurteilung des Magens wird leider durch die meist recht fortgeschrittenen postmortalen Veränderungen stark erschwert. Makroskopisch sind in 2 Fällen (Nr. 2 und 15) chronische Geschwüre sichtbar, im zweiten Falle mit deutlich klaffenden Gefäßen und massiver Blutung in den Magendarmtrakt. Bei 2 weiteren Beobachtungen (Fall 9 und 28) sind Ulcusnarben vorhanden. Bei Beobachtung Nr. 34 muß eine frische Magen-erosion möglicherweise für die tödliche Blutung verantwortlich gemacht werden im Sinne einer akuten Erosion Dieulafoy. Von einer besonderen Häufigkeit chronischer peptischer Läsionen des Magens kann in unserem Material nicht gesprochen werden, überschreiten sie doch die Werte des üblichen Sektionsgutes kaum (*Falconer* [46]).

Histologische Präparate sind von 17 Fällen vorhanden. In 11 dieser Beobachtungen besteht eine mehr oder weniger starke Atrophie. Die schwersten Atrophien finden sich auch hier wieder bei den Frauen, mit Ausnahme der Fälle 16 und 34, die eine Atrophie vermissen lassen. In Fall 34 besteht vielmehr eine hypertrophische Gastritis. Beziehungen zum hämatopoetischen System scheinen auch hier zu bestehen. Einzelne Fälle lassen allerdings trotz perniciosaaartigen Veränderungen Atrophien vermissen (Fall 16). Bei ausgesprochenen Atrophien finden sich dagegen fast immer Blutveränderungen im Sinne einer Perniciosa oder einer einfachen hyperchromen Anämie. Leider fehlen in verschiedenen Fällen mit Atrophie ausgerechnet Blutuntersuchungen. Zeichen chronischer Gastritis bestehen in 11 der 16 histologisch untersuchten Fälle. In Beobachtung Nr. 9 wurde als Zufallsbefund ein kleines adenomatöses Magenkarzinom ohne Metastasen gefunden. Muskulatur und Gefäßsystem lassen wesentliche Veränderungen vermissen.

Die *Magenhämosiderose* ist bei unseren Fällen auffallend bescheiden; sie ist nur in 9 von 16 Fällen in zudem meist ganz geringem Ausmaß vorhanden. Das Pigment ist in den Epithelien eingelagert, während Bindegewebe, Muskulatur und Gefäße in der Regel frei bleiben. Einzig Fall 1 mit einer ziemlich ausgesprochenen Hämosiderose läßt auch etwas Hämosiderin in einigen Arterienwänden erkennen. *Althausen* und Mitarb. (7) konnten in der Magenschleimhaut aller ihrer 11 Patienten, bei denen Biopsien vorgenommen worden waren, Hämosiderin nachweisen. Die mangelnde Färbbarkeit dürfte in unserem Material daher in erster Linie auf die postmortale Zersetzung zurückzuführen sein.

Ceroid findet sich in viel geringerem Prozentsatz und spärlicherer Menge. In 2 Fällen mit ausgeprägter Schleimhautatrophie (Nr. 10 und 26) ist Ceroid in der Muscularis mucosa zu sehen, während die anderen Magenschichten

frei sind. Einzig die Arterienwandungen eines dieser Fälle (Nr. 26) sind leicht pigmentiert. In Fall 16 ohne Schleimhautatrophie liegt etwas Ceroid in den äußeren Schichten der Muscularis propria und in den Wandungen größerer Gefäße. Auffallend ist die starke Hämfuscinpigmentierung – Tuberkelbazillenfärbungen stehen nicht zur Verfügung – sämtlicher Wand-schichten und Gefäße der Umgebung eines großen, ins Pankreas penetrierenden Magengeschwürs bei Fall 15. Gesamthaft betrachtet, tritt die Ceroidablagerung am Magen aber ganz in den Hintergrund.

Dünndarm: Im *Duodenum* je eines Falles sind Geschwüre (Nr. 19) oder Ulcusnarben (Nr. 16) zu sehen. In Fall 32 bestanden klinische Anhaltspunkte für ein *Ulcus duodeni*. Entsprechende autoptische Angaben sind nicht vorhanden. Auch hier fehlt eine besondere Häufigkeit, wie ein Vergleich mit den Angaben von *Falconer* (46) dartut. Die Darmwand ist gelegentlich braun gefärbt. Mikroskopische Präparate liegen nur von 5 Fällen vor. Sie zeigen leichte Schleimhautatrophie bei mehreren Beobachtungen und in einem Falle eine chronische Duodenitis, was im Rahmen schwerer Lebererkrankungen nicht erstaunt. Die Hämosiderose tritt gegenüber der Ceroidpigmentierung ganz zurück. *Ceroid* fehlt nur in einem Fall (Nr. 34). Es ist sonst vor allem in der Muscularis propria, wo es die Längsmuskulatur bevorzugt, sowie in den Arterienwandungen zu finden. *Hämosiderin* fehlt bei 2 der 5 Fälle vollkommen. Bei 2 weiteren Beobachtungen ist derartiges Pigment in bescheidener Menge im Bindegewebe, in einem Falle auch in den Epithelien Brunnerscher Drüsen nachzuweisen.

Recht ähnliche Verhältnisse liegen auch am übrigen Dünndarm, an *Jejunum* und *Ileum*, vor: Makroskopisch fällt gelegentlich eine gewisse

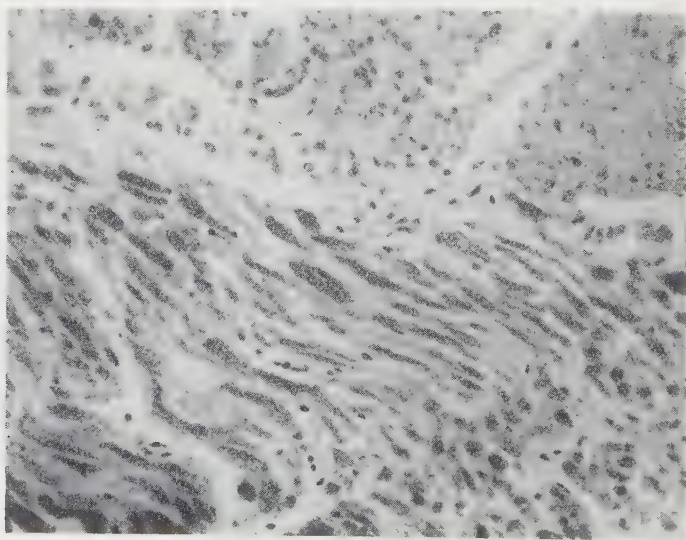


Abb. 6. Dünndarm. Massive Ceroidablagerung in der Dünndarmmuskulatur, vor allem in der Längsschicht (unten). (Fall 31, Mann, 52 J.; Paraffin, Tbc., 180fach.)

Braunfärbung auf. An Komplikationen verdienen tuberkulöse Geschwüre im unteren Ileum bei einer Patientin mit schwerer Lungentuberkulose (Nr. 8), histologisch unspezifische Geschwüre bei eitriger Peritonitis (Nr. 11) und drei kleine Karzinoide des Ileums bei Fall 27 Erwähnung. Andere makroskopische Befunde von Bedeutung fehlen. Mikroskopisch bestehen in 12 der 16 Fälle zum Teil nur bescheidene, zum Teil aber sehr ausgesprochene Zeichen chronischer Entzündung. Dagegen ist eine Schleimhautatrophie nur in 2 Fällen zu sehen. Eine *Hämosiderose* fehlt in diesen Darmabschnitten praktisch fast vollkommen; dagegen nehmen die *Ceroid-* oder *Hämo-fuscinablagerungen* teilweise beträchtliche Ausmaße an (Tab. 14). Das zweite Pigment liegt vor allem in der Muscularis propria, auch hier mit Vorliebe in der Längsmuskulatur und in den Wandungen großer Arterien und Venen (Abb. 6). Bei 4 der 16 Fälle ist der Darm ceroidfrei. Die Ceroidablagerung stellt also auch an dieser Stelle kein obligates Symptom dar. Andererseits ist die Häufigkeit von Ceroidablagerungen im Dünndarm bei banaler Lebercirrhose bemerkenswert (*Zollinger* [197]).

Der Dickdarm läßt charakteristische Veränderungen vermissen. Leider wurde bei unseren Fällen nicht speziell nach Hämorrhoiden gefahndet, so daß wir über die Entwicklung der das Pfortadersystem in diesem Bereiche umgehenden Blutbahnen keine Aussagen machen können. Das gleiche gilt übrigens auch für die Blasengefäße, die ebenfalls gelegentlich der Umleitung des Pfortaderblutes dienen und denen gleichfalls keine besondere Beachtung geschenkt wurde. Hämosiderin fehlt in allen Fällen. Bei einer einzigen Beobachtung liegt Ceroid in einer größeren Arterie. Fall 19 zeigt eine schwere Pseudomelanose mit Ablagerung eines grobkörnigen, eisennegativen Pigmentes ohne Säurefestigkeit.

Das Peritoneum wurde nicht speziell untersucht. Soweit es auf den Magendarmschnitten zur Darstellung gelangt, zeigt es in den subserösen Anteilen gelegentlich eine deutliche Hämosiderose. Nach *Sheldon* (162) soll eine herdförmige peritonäale Pigmentierung fast die Regel sein. Das gleiche gilt auch vom großen Netz, das in einer Abbildung von *Sheldon* (162) sehr intensiv pigmentiert ist. Ceroiduntersuchungen, die wegen der möglichen Beziehungen dieser Pigmente zum Fettstoffwechsel von größtem Interesse wären, fehlen.

Am Verdauungstrakt äußert sich die Hämochromatose somit vor allem in einer besonderen Pigmentierung, wobei in den oberen Abschnitten (Zunge, Speicheldrüsen und Magen) die Hämosiderose, in den tieferen (Duodenum, Jejunum und Ileum) die Ceroidpigmentierung überwiegt. Der Dickdarm beteiligt sich kaum an diesen Prozessen. Schleimhautatrophien sind relativ häufig und stehen meist in Beziehung mit Störungen des hämatopoetischen Systems. Oesophagusvaricen bestehen in über einem Drittel der Fälle. Peptische Läsionen sind nicht besonders zahlreich.

Haut

Bei 24 der 34 Beobachtungen fällt makroskopisch eine verstärkte *Pigmentierung* auf, die vor allem die belichteten Hautabschnitte und häufig auch die Genitalgegend betrifft. Die Verfärbung ist schmutziggelblich, gelegentlich

auch grau. In 5 der restlichen 10 Fälle fehlen entsprechende Angaben. In 4 Fällen wird ausdrücklich das Fehlen einer pathologischen Pigmentierung vermerkt. Doch zeigt einer dieser Patienten eine Braunfärbung eines alten Narbengebietes. Ein Patient (Nr. 22) besitzt sowohl pigmentierte wie entfärbte Hautbezirke bei Dermatitis herpetiformis Duhring. In einem Fall (Nr. 8) ist auch die Mundschleimhaut leicht braungefärbt. In 8 Fällen sind petechiale Hautblutungen vorhanden. 6 Patienten weisen Unterschenkelvaricen, zum Teil einen eigentlichen Status varicosus mit Geschwüren und Hautpigmentierung auf. Entsprechend der großen Zahl von Alkoholikern unter unseren Patienten sind Venektasien im Gesicht häufig. Dagegen wurden Sternnaevi, die bei aktiver Cirrhose aufblühen können (*Schüpbach* [156]), in keinem Falle registriert. Bei 20 Patienten wird die Hautfarbe durch einen leichten bis starken Icterus beeinflusst. Angaben über die *Behaarung* liegen bei 18 Patienten vor. Bei 3 dieser Fälle wird sie als normal bezeichnet. Bei allen anderen 15 Fällen fällt vor allem ihre geringe Dichte am Stamm auf. Die Behaarung der Axilla ist in vielen Fällen spärlich und fehlt an der Brust häufig vollständig. Abdominalglatzen mit femininem Abschluß der Haargrenze in der Genitalgegend sind 7mal erkennbar. Bei 2 Frauen (Nr. 7 und 34) ist praktisch keine Stammbehaarung mehr vorhanden. Bemerkungen über die Haarfarbe sind spärlich und lassen sich nicht verwerten.

Mikroskopische Präparate der Haut sind von 20 Patienten erhalten. Eine leichte Atrophie der Epidermis besteht bei 7, eine elastoide Degeneration des Corium bei 2 und eine Dermatitis herpetiformis bei 1 Beobachtung.

Die meisten Fälle zeigen eine deutliche, wenige nur eine mäßige Einlagerung von *Melanin* im Stratum basale. Vereinzelt sind auch Chromatophoren in angrenzenden Coriumabschnitten zu sehen. Das Pigment hält sich an seine üblichen Ablagerungsorte. Diese weisen einzig einen besonderen Melaninreichtum auf. Eine pathologische Pigmentverteilung liegt, was das Melanin anbelangt, in keinem der Fälle vor.

Eine ausgeprägte *Hämosiderose* findet sich nur in 6 der 20 Fälle. In 9 Beobachtungen hat sie geringe Intensität, ist in 4 weiteren Fällen kaum erkennbar und fehlt schließlich bei einem Patienten vollkommen. Das Hämosiderin zeigt in der Haut ganz bestimmte Vorzugslokalisationen. So fehlt es in den oberen Epidermisschichten vollkommen. Nur die Basalis zeigt bei Eisenfärbung in 8 der 20 Beobachtungen eine leichte Bläuung. Das meiste Hämosiderin liegt in dem die großen Gefäße und vor allem die gewöhnlichen wie apokrinen Schweißdrüsen umgebenden Bindegewebe. Gelegentlich ist auch die Nachbarschaft der Talgdrüsen pigmentiert. Häufig sind die Schweißdrüsen selbst pigmenthaltig. Gewöhnliche Schweißdrüsen weisen in 13 der 20 Fälle, apokrine in 5 der 6 entsprechend untersuchten Fälle Hämosiderin auf. Der Eisengehalt ist häufig nur bescheiden, wobei man sich vor Augen halten muß, daß die Schweißdrüsen auch unter normalen Bedingungen färbbares Eisen einschließen können. Die Talgdrüsen geben dagegen nur in 3 von 13, die Haarfollikel in 4 der 16 entsprechenden Beobachtungen eine eisenpositive Reaktion. Arterien und Venen enthalten nur ganz vereinzelt

färbbares Eisen. Etwas häufig, in 6 der 20 Beobachtungen, sind derartige Pigmenteinschlüsse im subcutanen Fettgewebe zu sehen.

Ceroid oder *Hämofuscine* sind nur in knapp der Hälfte der Beobachtungen und dazu meist nur in geringen Mengen nachweisbar. Das zweite Pigment liegt ebenfalls mit Vorliebe in dem den Arterien, Venen und vor allem den Schweißdrüsen unmittelbar anliegenden Bindegewebe, ferner in den ekkrinen wie apokrinen Schweißdrüsen selbst. Vereinzelt ist es in Arterien und Venenwandungen zu sehen. Dagegen sind Talgdrüsen und Haarfollikel in der Regel ceroidfrei. Die Subcutis weist im Gegensatz zum Hämosiderin nur in einem Falle eine deutliche Ceroidvermehrung auf.

Wie schon aus der Abhängigkeit von Belichtung oder mechanischen Faktoren hervorgeht, beruht die Pigmentierung bei Hämochromatose in erster Linie auf dem gesteigerten Melaningehalt an sich normaler Pigmentlagerorte. Die Pigmentierung bei Hämochromatose entspricht in dieser Beziehung derjenigen bei Morbus Addison (*Hedinger* [74]). *Walther* (184, 185) führt die Pigmentierung bei Hämochromatose teilweise auf einen partiellen Ausfall der Nebennierenrinde zurück, stellt sie also der Pigmentierung des Morbus Addison gleich, was von *Althausen* und Mitarb. (7) auf Grund ihrer Untersuchung der Elektrolytverhältnisse abgelehnt wird. Wie im Abschnitt über das endokrine System noch zu erörtern sein wird, sind die Nebennierenveränderungen unserer Fälle zu uneinheitlich, als daß sie für die recht gleichförmige Pigmentierung verantwortlich gemacht werden könnten. *Robert* (142, 143) nimmt an, daß die Melaninbildung durch das eingelagerte Eisen katalytisch begünstigt werde.

Da die Pigmentierung belichteter Abschnitte in erster Linie auf einer Melaninvermehrung beruht, eine deutliche Parallelität zwischen Melanin- und Eisengehalt in unseren Fällen aber nicht besteht, ist es unzumutbar, gerade in besonders pigmentierten Abschnitten Probeexcisionen vornehmen zu wollen in der Hoffnung, in den Schnitten Eisen darstellen zu können. Viel günstiger sind Hautbezirke mit reichlich Schweißdrüsen und Haarfollikeln, wie z. B. die Axillarahaut. Das gleiche gilt auch für die sogenannte Fishbacksche Reaktion (49), die nicht am Orte stärkster Pigmentierung, sondern an den Hauptablagerungsstätten des Eisens vorgenommen werden muß. Da viele Fälle nur ganz wenig oder sogar kein Hämosiderin aufweisen, da die Eisenablagerung zudem die Haut nicht gleichmäßig zu befallen scheint, schließen negative Resultate bei Probeexcisionen eine Hämochromatose nicht aus. So wurde in 2 Fällen unserer Serie die richtige Verdachtsdiagnose einer Hämochromatose wegen Fehlens von histologisch faßbarem Eisen wieder fallen gelassen, obwohl in beiden Beobachtungen mikroskopisch eine deutliche Überpigmentierung mit Melanin vorlag. Andererseits ist der histologische Nachweis geringer Eisenmengen in der Haut für Hämochromatose nicht beweisend, da kleine Mengen gerade in den Schweißdrüsen auch unter physiologischen Bedingungen gefunden werden können. *Horsters* (86) fand beim Normalen einen Eisengehalt der Haut von 1,05 mg%. In drei Fällen von Hämochromatose stellten *Magnuson* und *Raulston* (115) allerdings eine Erhöhung auf fast zehnfache Werte fest.

In 4 unserer Fälle konnte keine Gehirnsektion vorgenommen werden. Leider fehlen aber auch in den übrigen 30 Fällen detaillierte Untersuchungen. Auffallende Veränderungen an den Hirnhäuten sind nicht registriert worden. Bei Fall 1 liegt eine frische Epi- und Subduralblutung traumatischer Genese mit äußeren Kopfverletzungen vor. Nur in 2 Fällen (Nr. 10 und 30) besteht eine Pachymeningosis haemorrhagica interna mit akutem Schub. Die relative Seltenheit dieser Krankheit in unserer Untersuchungsreihe ist bemerkenswert, sind doch die Grundlagen dazu bei unseren Fällen mit schweren Leberleiden, chronischem Alkoholabusus und hämorrhagischer Diathese gegeben (von *Albertini* [3, 4]). Eine deutliche Verfärbung der Hirnhäute ist nur in einem einzigen Fall vorhanden. Leider fehlen Schnitte, so daß nicht entschieden werden kann, ob es sich dabei um eine übliche Pigmentierung mit Melanin oder um eine pathologische Einlagerung von Hämosiderin handelt. In einem weiteren Falle zeigen histologische Präparate des Gehirns eine leichte Hämosiderose der weichen Hirnhäute. Ceroid fehlt.

Das Gehirn selbst weist makroskopisch keine Besonderheiten auf, abgesehen von den üblichen Altersveränderungen verschiedener Intensität. Nur in vereinzelten Fällen wurde eine leichte Gelbfärbung des Plexus chorioideus und der Ventrikelauskleidung konstatiert. Histologische Präparate sind nur von 3, Tuberkelbazillenfärbungen von 2 Fällen erhalten. Diese zeigen wenig säurefestes Pigment in Makrophagen, die an kleine Gefäße angelagert sind. Die Eisenfärbungen ergeben kein pathologisches Resultat.

In 2 Fällen liegen Präparate des Plexus chorioideus vor, die durchwegs eine recht intensive Hämosiderose der Deckzellen erkennen lassen (Abb. 7), ein Befund, auf den kürzlich *Volland* (182a) wieder aufmerksam gemacht hat. Ceroid fehlt bei beiden Patienten.

Diese Untersuchungsergebnisse decken sich weitgehend mit denjenigen von *Sheldon* (162). Unsere Fälle sind aber viel zu spärlich und zu wenig eingehend untersucht, um allgemeine Schlüsse zu gestatten. Das ist um so bedauerlicher, als den Hirnprozessen in der ganzen Krankheitsentwicklung wahrscheinlich große Bedeutung zukommt. Das geht auch aus der Mitteilung von *Cammermeyer* (24) hervor, der neben einer Hämosiderose des Linsenkernes und des Nucleus dentatus eine exquisite Pigmentierung der Area postrema und weniger ausgesprochene Eisenablagerungen in den paraventrikulären Bezirken des Zwischen- und Endhirnes nachweisen konnte. Dagegen ist es sehr fraglich, ob die Fälle von *Lewey* und *Govons* (109) und *Neumann* (128) mit einer eigentlichen Hämochromatose überhaupt etwas zu tun haben. Bei der einen Beobachtung (109) fehlen klinische, bei der anderen (128) auch autoptische Anhaltspunkte für eine Beteiligung der übrigen Organe wie der Leber. Jedenfalls kann aus solchen Fällen kein neues Syndrom im Rahmen der Hämochromatose konstruiert werden, wie das *Neumann* (128) tun will. Der Eisengehalt im Gehirn nimmt bekanntlich auch unter zahlreichen anderen Bedingungen zu, wobei zwar häufig ein auffälliger

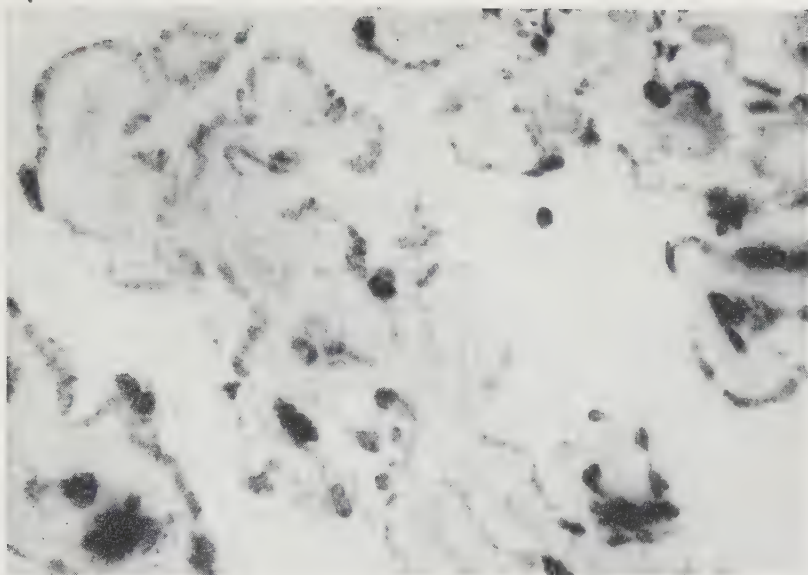


Abb. 7. Plexus chorioideus. Schwere Hämosiderose. (Fall 34, Frau, 58 J.; Präparat des pathologischen Instituts des Kantonsspitals St. Gallen, Prof. E. Uehlinger; Paraffin, Eisen, 180fach.)

Parallelismus zwischen Eisengehalt von Gehirn, Leber und Milz bestehen soll (*Strassmann* [165]).

Spezielle Untersuchungen peripherer Nerven und Ganglien wurden an unserem Material nicht vorgenommen. Bei Durchsicht der Präparate ist uns aber aufgefallen, daß die Nervenscheiden in zahlreichen Organen häufig eine recht intensive Hämosiderose erkennen lassen. In den Ganglienzellen des vegetativen Systems erweist sich das braune Pigment gelegentlich als säurefest.

Luftwege und Lunge

Die makroskopische Untersuchung der Luftwege ergibt keine Besonderheiten, jedenfalls keine für Hämochromatose einheitlichen Veränderungen. Mikroskopische Präparate stehen nicht zur Verfügung. Auch die Erkrankungen der Lungen bewegen sich im Rahmen der üblichen Autopsiebefunde. Auffallend ist nur die große Zahl tuberkulöser Komplikationen. In 10 Fällen sind nicht nur H.E.-, sondern auch Eisen- und zum Teil Tuberkelbazillenfärbungen vorhanden. Bei 8 Patienten zeigen sie eine meist leichte Hämosiderose, die als Ausdruck einer chronischen Lungenstauung aufzufassen ist. Ceroid ist nur in einem der Fälle im Bereiche einer Lungenmetastase zu sehen. Eine Lungenhämosiderose schweren Grades liegt nur bei Fall 6 vor (s. Seite 26). Der Patient litt seit Jahren an einer Arrhythmia perpetua mit kaum beeinflussbarer Herzinsuffizienz, so daß wir wohl annehmen dürfen, die Hämosiderose sei ebenfalls durch eine chronische Lungenstauung bedingt. Eine nennenswerte Ceroidablagerung fehlt auch in diesem Falle. Die

Lungen scheinen bei Hämochromatose also kaum beteiligt zu sein. Eine Verbindung zu den in letzter Zeit so viel diskutierten essentiellen Lungenhämosiderosen besteht offenbar nicht; ein Zusammenhang wird von *Wyllie* und Mitarb. (192) auch ausdrücklich abgelehnt.

Herz

Abgesehen von einer besonders intensiven braunen oder sogar rostbraunen Verfärbung des Myokards sind makroskopisch nur die üblichen Herzkomplicationen des gewöhnlichen Sektionsgutes, jedenfalls keine einheitlichen Veränderungen von Bedeutung, erkennbar.

Die Herzgewichte bewegen sich zwischen 250 und 520 g. Gewichte unter 300 g finden sich nur bei 3 Fällen (Nr. 2, 5 und 20), alles Patienten mit schwerer allgemeiner Kachexie und langdauernder Krankheit, in Fall 2 kompliziert durch ein Leberzellkarzinom und in Fall Nr. 20 durch eine chronische Lungentuberkulose. Herzgewichte von mehr als 500 g wurden bei einem Patienten mit schwerer chronischer Endocarditis der Tricuspidal-, Mitralklappen und Aortenklappen mit Tricuspidal- und Mitralsuffizienz (Fall 13) und bei einem Patienten mit wahrscheinlich früher vorhandener, aber später dekompensierter Hypertonie (Fall 23) gefunden. Zeichen einer durchgemachten Endocarditis liegen in 6 Fällen vor, die in 2 Beobachtungen die Mitralklappen allein betreffen (Nr. 28 und 29). Kombinierte Endocarditiden an Aorten- und Mitralklappen finden sich in einem Fall (Nr. 14), der Tricuspidal- und Mitralklappen in 3 weiteren Beobachtungen (Nr. 13, 24 und 34), zweimal darunter mit gleichzeitiger Beteiligung der Aortenklappen (Nr. 13 und 24). Entsprechend dem Alter der Patienten besteht in der Hälfte der Beobachtungen eine meist leichte Coronarsklerose, die nur in einem Fall zu einem fibrosierten Vorderwandinfarkt geführt hat (Nr. 28). Die Herzen sind im allgemeinen dilatiert. Das Epikard ist mit Ausnahme von Nr. 15 und 16 mit partieller oder totaler Obliteration des Herzbeutels und Fall 21 mit einer traumatischen Pericarditis unverändert. Die Muskulatur ist in der Regel nicht hypertrophisch. Subendokardiale Blutungen sind selten. In einem einzigen Fall (Nr. 23) besteht eine Parietalthrombose in der linken Herzkammer.

Von 31 der 34 Fälle stehen uns mikroskopische Präparate zur Verfügung. Sie zeigen meist normale oder leicht verschmälerte Muskelfasern. An den Fasern selbst sind mit Ausnahme der Pigmentierung keine besonderen Veränderungen zu sehen. Verfettungen sind nicht häufiger oder schwerer als bei den übrigen Sektionsfällen. Die Lipofuscinspindeln an den Kernpolen sind oft ziemlich groß, was im Rahmen kachektisierender Krankheitsprozesse nicht erstaunt. Auffallend ist dagegen die in $\frac{2}{3}$ der Fälle ziemlich ausgeprägte Fibrose. In der Hälfte der Beobachtungen hat sie herdförmigen Charakter, während sie bei je einem Viertel der Fälle ausschließlich diffus oder in Kombination mit herdförmigen Prozessen auftritt. Am ausgesprochensten ist die diffuse Fibrose bei Patient Nr. 18, der nach längerer Krankheitsdauer ohne klinisch auffällige Herzerscheinungen an einem atypischen diabetischen Coma starb. Fälle mit herdförmiger wie diffuser Fibrose zeigen häufig eine besonders schwere Hämösiderose. Ein eindeutiger Zusammenhang scheint aber nicht zu bestehen, lassen doch auch Fälle mit schwerer Hämösiderose eine Fibrose wesentlichen Ausmaßes vermissen. In einzelnen Fällen ist eine ödematöse Auflockerung des Zwischengewebes zu sehen. Die Blutgefäße sind, abgesehen von üblichen sklerotischen Veränderungen, unauffällig.

Fast bei allen Fällen liegt eine *Hämosiderose* der Muskelfasern selbst vor. Sie fehlt nur in 3 der 22 Beobachtungen, in denen Eisenfärbungen vorhanden sind. In 3 weiteren Fällen ist sie so ausgesprochen, daß sie auch auf Grund der einzig zugänglichen H.E.-Färbungen vermutet werden darf. Das Hämosiderin liegt in der Regel in Kernnähe wie das Lipofuscin. Bei ausgeprägter Hämosiderose findet es sich in bandartiger Anordnung auch zwischen den Kernen, häufig auf gleicher Höhe mit ähnlichen Ablagerungen in benachbarten Fasern, so daß von einer eigentlichen Eisentigerung gesprochen werden kann. Auch bei schwersten Hämosiderosen, von *Doerr* (38) treffend als Verrostung bezeichnet, läßt der Prozeß an Fasern und Zwischengewebe gewöhnlich noch seinen herdförmigen Charakter erkennen. Die kleinen Arterien machen gelegentlich mit, während die Venen fast immer frei bleiben. Endo- und Epikard sind zum Teil geringgradig pigmentiert. Ein Zusammenhang zwischen Herzgewicht und Intensität der Hämosiderose besteht nicht (Tab. 8). Auch der Grad der Ceroidablagerung scheint keine Beziehung mit

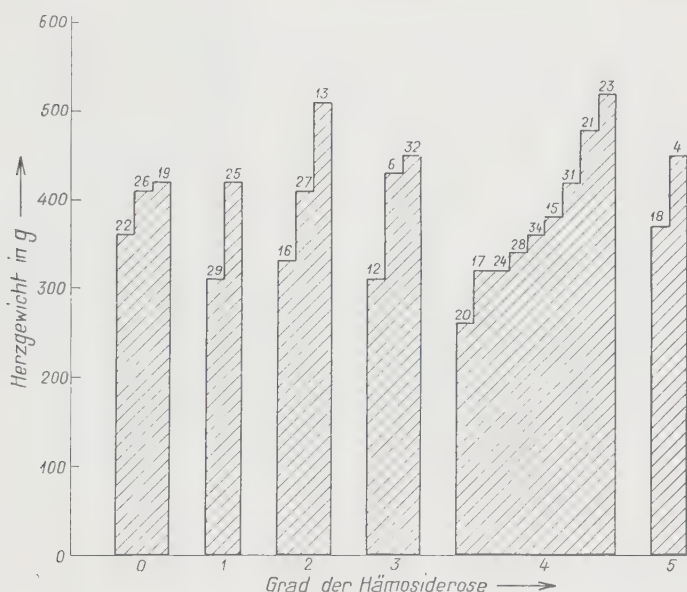


Tabelle 8
Beziehung der Herzgewichte zum Grad der relativen Hämosiderose.
(Die Zahlen entsprechen den Nummern der Fälle.)

dem Herzgewicht zu haben. *Ceroid* ist bei wenigen Beobachtungen in den Arterienwandungen zu sehen. Die übrigen Herzteile bleiben ceroidfrei. Eine Ausnahme machen einzig die Lipofuscinspindeln, die trotz ziemlich starker Entfärbung gelegentlich bei Ziehl-Neelsen-Färbung einen rötlichen Farbton beibehalten. Häufig liegen auch nur einzelne rote Elemente zwischen den sonst braun erscheinenden Lipofuscinkörnern.

In der Mehrzahl unserer Fälle ist somit eine recht deutliche Hämosiderose der Muskelfasern selbst, aber nur eine ganz bescheidene Ceroidablagerung in kleineren Arterien nachzuweisen, wobei beide Prozesse keine direkte Beziehung zum Herzgewicht zu haben scheinen. Gelegentlich zeigen auch einzelne Teile der Lipofuscinspindeln eine gewisse Säurefestigkeit. In $\frac{2}{3}$ der Fälle sind herdförmige oder diffuse Fibrosen erkennbar, zum Teil mit, zum Teil aber auch ohne gleichzeitige schwere Hämosiderose der Muskelfasern. Auch *Keschner* (96), der an derartigen Herzen quantitative Eisenbestimmungen vorgenommen hat, lehnt eine direkte Beziehung zwischen Eisenablagerung und Fibrose ab.

Unsere Beobachtungen decken sich im wesentlichen mit der Feststellung der übrigen Autoren, die sich über die Frage der Mitbeteiligung des Herzens bei Hämochromatose eigentlich durchwegs einig sind. Uneinigkeit herrscht nur über das Problem der Pathogenese und Wertigkeit der einzelnen Veränderungen. Seit der Mitteilung von *Bezançon, de Gennes, Delarue* und *Oumansky* (11) werden besonders von französischen Autoren die Beziehungen zum endokrinen System vielfach in den Vordergrund gestellt. Andere sehen in der Pigmentierung an sich die schädliche Noxe, wie z. B. auch *Griffin, Nelson* und *Seal* (61) in einer kürzlich erfolgten kasuistischen Mitteilung. Schließlich wird auch an gleichzeitige Muskelschädigungen durch ein anderes Agens gedacht (Übersicht dieser Frage und der Literatur bei *Doerr* [38]). Aus der großen Reihe kasuistischer Mitteilungen und zusammenfassender Arbeiten sei die Zusammenstellung von *Harvier, die Mattéo, Deuil* und *Bescol-Liversac* (72), die auf eigenen klinischen Untersuchungen an 65 Patienten und auf den Befunden von 12 Autopsien basiert, besonders hervor gehoben. Die Autoren kommen zum Schluß, daß die Hämosiderose des Herzens zwar konstant nachweisbar, aber für die Muskelschädigung nicht verantwortlich zu machen sei. Sie fanden vielmehr von der Hämosiderose unabhängige Muskelfaserschädigungen bis zu Myokardfibrose, die sie auf trophische, wahrscheinlich stoffwechselbedingte Störungen zurückführen. Ihre Auffassung berührt sich in diesem Sektor mit derjenigen *Wuhrmanns* (190a), der in solchen Fällen von einer Myokardose, einer durch die Dysproteinämie verursachten Herzmuskelstörung spricht. Sie soll sich bei Lebercirrhose mit großer Regelmäßigkeit nachweisen lassen (*Oppenheim* [131]). Nach unseren Untersuchungen scheint ein direkter Zusammenhang zwischen Hämosiderose und Muskelfibrose unwahrscheinlich. Welcher der beiden Prozesse für die funktionellen Störungen verantwortlich zu machen ist, können wir auf Grund der autoptischen Befunde allerdings nicht sicher entscheiden.

Aorta und größere Blutgefäße

Eine schwere allgemeine Arteriosklerose liegt nur in 2 Fällen vor. Entsprechend ihrem Alter weisen die meisten übrigen Fälle an ihren größeren Gefäßen wohl eine gewisse Sklerose auf, die in der Regel aber nur leichte Grade erreicht. Das ist insofern bemerkenswert, als bei 12 Fällen ein Diabetes, teilweise von längerer Dauer, nachgewiesen wurde. Wie an den Nieren

scheinen auch am Gefäßsystem diabetische Komplikationen weniger ausgeprägt zu sein.

Histologisch wurden die großen Gefäße bei 8 Beobachtungen untersucht, worunter 7mal die Aorta. Abgesehen von den sklerotischen Veränderungen verschiedenen Grades und Medianekrosen in einem Einzelfalle, sind keine Befunde von Bedeutung zu erheben. Eine leichte *Hämosiderose* der Media ist in 2 Fällen vorhanden. In einem dieser Fälle, dessen Aortenumgebung entzündlich verändert ist, liegt Hämosiderin auch im Entzündungsbereich und in der Intima, begleitet von Ceroidablagerungen, die im entzündlich veränderten Fettgewebe besondere Intensität aufweisen. In 3 Fällen findet sich ausschließlich *Ceroid*, entweder in Wänden adventitieller Gefäße (Fall 24) oder in Umgebung sklerotischer Intimaplatten (Fälle 19 und 29). Ganz besonders ausgesprochen sind die Ceroidablagerungen in größeren sklerotischen Arterienästen von Fall 29 (Abb. 8). Schon *Pappenheimer* und *Victor* (134)

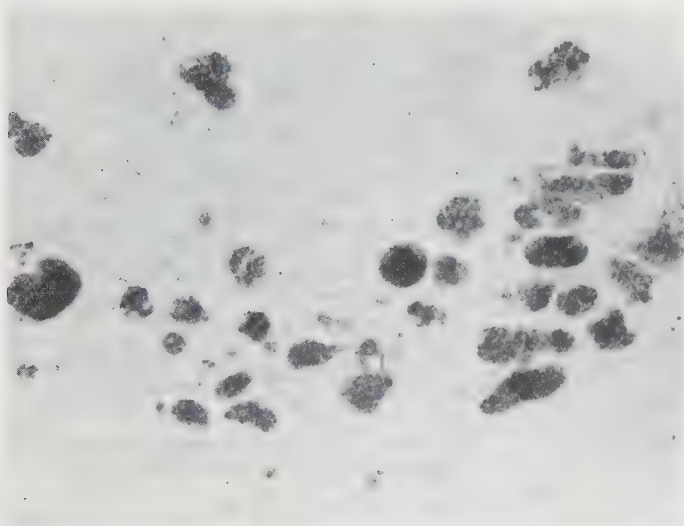


Abb. 8. Ceroid in einem Intimapolster bei allgemeiner Arteriosklerose.
(Fall 29, Mann, 82 J.; Paraffin, Tbc., 180fach.)

haben auf das Vorkommen von Ceroid in arteriosklerotischen Platten aufmerksam gemacht, eine Frage, die neuerdings von *Burt* (21) und *Hartroft* (71) wieder aufgegriffen und an größeren Untersuchungsserien bestätigt worden ist. Die Ceroidpigmentierung unserer Fälle ist daher, wenigstens soweit sie die Intima betrifft, nur als Ausdruck der Arteriosklerose und nicht als Folge der Hämochromatose aufzufassen.

Nieren

Einheitliche Nierenveränderungen sind makroskopisch nicht erkennbar. Die Unterschiede der Nierengewichte finden eine zwangslose Erklärung in

Anpassungserscheinungen an die funktionelle Beanspruchung des Organes (Tab. 9). Nur 3 Fälle weisen deutlich verminderte Nierengewichte auf: die Fälle 16 und 22 mit ausgedehnten pyelonephritischen Nierennarben, Fall 29 mit einer ausgesprochenen Arteriosklerose. Bei den restlichen Beobachtungen sind die Nierenoberflächen glatt, selten aber etwas braun verfärbt. Auch die Schnittflächen ergeben keine Besonderheiten. Die ableitenden Harnwege sind intakt, abgesehen von einem Fall mit linksseitigem Doppelureter. Die Blasen sind zum Teil weit und muskelstark, was bei der großen Zahl von Diabetikern und Alkoholikern nicht erstaunt.

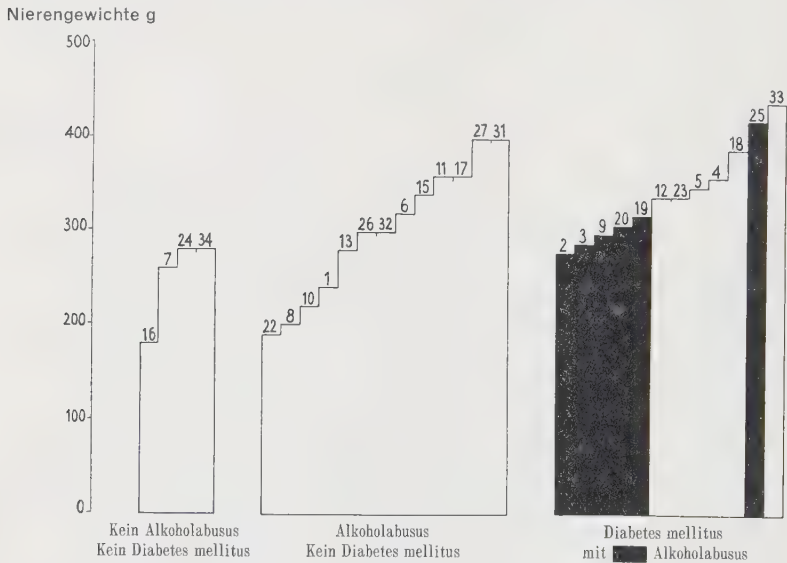


Tabelle 9

Niere. Abhängigkeit des Gewichtes von der funktionellen Beanspruchung.
(Die Zahlen über den Kolonnen entsprechen den Nummern der Fälle.)

Mikroskopisch sind, abgesehen von Pigmentierung, gelegentlichem Ödem und chronischer Stauung, keine wesentlichen Veränderungen zu sehen. Trotz teilweise lange dauerndem Diabetes fehlen diabetische Komplikationen wie Glomerulosklerose, eine Tatsache, auf die auch *Warren* und *Drake* (186) hinweisen. Auch die größeren Gefäße sind in der Regel zart.

An Pigmenten überwiegt das *Hämosiderin*. Dieses wird vor allem in den Tubuli contorti zweiter Ordnung eingelagert, wie schon *Sheldon* (162) betont und *Walthard* (183) erneut hervorgehoben hat. Es sind vor allem die den Glomerula benachbarten Tubulusabschnitte, die häufig eine recht intensive Pigmentierung ihrer lumennahen Zellanteile aufweisen (Abb. 9). Sie fehlt in nur 7, d. h. einem Drittel der 22 Fälle, von denen entsprechende Schnitte und Färbungen vorhanden sind. In 2 weiteren Fällen ist die Hämosiderose so ausgesprochen, daß sie auch in den allein zur Verfügung stehenden H.E.-Färbungen erkannt werden kann. Die Frage, ob es sich bei dieser Pigmen-

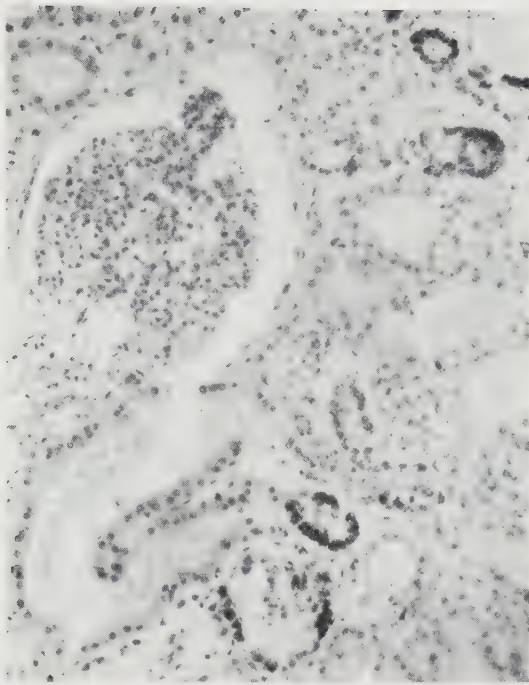


Abb. 9. Niere. Hämosiderose der distalen gewundenen Tubulusabschnitte.
(Fall 33, Mann, 64 J.; Paraffin, Eisen, 95fach.)

tierung um eine Rückresorption besonderer, im Glomerulumfiltrat ausgeschiedener Eisenformen (*Walthard* [183]) oder nur um ein Hervortreten von Zelleisen an besonderem Ort handelt, sei vorläufig dahingestellt. *Walthard* (183) betrachtet sie für Hämochromatose typisch. Durch Eiseninjektionen läßt sie sich experimentell nicht erzeugen (*Soltermann* [163]).

An nächster Stelle in Beziehung auf die Hämosiderose folgen die Glomerula, die in 14 Fällen eine allerdings viel bescheidenere Pigmentierung von Deckzellen und Endothelien aufweisen. Glomerulumkapseln und Sammelröhren sind fast durchwegs pigmentfrei. Auch die Hauptstücke zeigen in der Regel kein Hämosiderin. Eine Ausnahme machen nur die Fälle 17, 18, 22, 25 und 29. Die Vermutung, diese Hauptstückhämosiderose könnte mit Bluttransfusionen in Zusammenhang stehen, bestätigt sich nicht. In keinem der 5 Fälle wurde eine solche verabreicht. Dagegen zeigt Fall 17 (s. Seite 31) eine schwere hämorrhagische Diathese mit Hautblutungen und Melaena bei stark verlängerter Blutungs- und Gerinnungszeit, vermindertem Prothrombingehalt (15% nach Quick) und spärlichen Plättchen (22 000). Die in diesem Falle besonders ausgesprochene Hämosiderose der Hauptstücke darf deshalb wohl mit einer in den Nieren erfolgten Ausscheidung resorbierter Blutungen in Zusammenhang gebracht werden, zeigen die Hauptstücke doch bei derartigen Prozessen eine besondere Bevorzugung

(Übersicht bei *Zollinger* [196], *Zingg* und *Zollinger* [194]). Ob bei den anderen 4 Fällen ähnliche Verhältnisse für die allerdings viel bescheidenere Hämosiderose der Hauptstücke verantwortlich zu machen sind, geht aus den uns zur Verfügung stehenden klinischen Angaben oder den Sektionsberichten nicht hervor. Eine wesentliche hämorrhagische Diathese trat klinisch jedenfalls nicht in Erscheinung.

Ceroidablagerungen finden sich im periarteriellen Bindegewebe von 7 der 17 entsprechend untersuchten Fälle. Sie nehmen nur selten größere Ausmaße an und treten gegenüber der Hämosiderose in den Hintergrund. In den Tubulusepithelien sind nur in Fall 16 mit ausgesprochener Arteriosklerose und stark verkleinerten Nieren ceroidartige Substanzen erkennbar. *Pappenheimer* und *Victor* (134) sahen dagegen auch beim Normalen relativ häufig säurefestes Pigment in den Henleschen Schleifen.

Die Nieren zeigen also, abgesehen von der in mehr als zwei Dritteln der Fälle nachweisbaren Hämosiderose der Tubuli contorti zweiter Ordnung, keine typischen Organveränderungen. Die verschiedenen Größen sind Anpassungsfolgen der Nieren an besondere funktionelle Beanspruchung. Die Ceroid- oder Hämo-fuscinpigmentierung beschränkt sich vorwiegend auf das periarterielle Bindegewebe und fehlt in vielen Fällen vollkommen.

Bewegungsapparat

Muskulatur: Regelmäßige Untersuchungen der quergestreiften Muskulatur unseres Materials fehlen. Makroskopisch auffällige Befunde sind nicht erhoben worden. Was die mikroskopischen Veränderungen anbelangt, verweisen wir auf unsere Ausführungen über die Zungenmuskulatur. Es ist allerdings sehr fraglich, ob diese Befunde einfach auf die Skelettmuskulatur im allgemeinen übertragen werden können. So zeigt Fall 23 z. B. keine Hämosiderose der Zungenmuskulatur, während die Extremitätenmuskulatur ziemlich stark pigmentiert ist. Auch *Sheldon* (162) weist darauf hin, daß Hämosiderosen der Skelettmuskulatur wahrscheinlich viel häufiger sind, als die wenigen vorliegenden Untersuchungsergebnisse erwarten lassen.

Gelenke: Speziell gerichtete makroskopische Untersuchungen liegen ebenfalls nicht vor. Mikroskopische Präparate der Gelenkkapsel stehen uns nur in 2 Fällen zur Verfügung, die bei Patient Nr. 34 eine besonders intensive Hämosiderose der Synovialis zeigen. Ceroid fehlt. *Sheldon* (162) stellt eine ganze Reihe derartiger Beobachtungen der Literatur zusammen, wobei er auf die bereits makroskopisch erkennbare Braunfärbung der Synovialis hinweist. Auch die Gelenkknorpel sollen gelegentlich Hämosiderin enthalten, was wir in unserem Material nicht nachkontrollieren können. *Collins* (33) fand schwere Hämosiderosen der Synovialgegend nur bei Hämochromatose und bei Prozessen mit recidivierendem Hämarthros wie Hämophilie, Synovialtumoren und vereinzelt Fällen von chronischer Arthritis. Nach seinen Erfahrungen beeinträchtigt die Hämosiderinablagerung die Gelenkfunktionen nicht.

Skelett: *Sheldon* (162) beobachtete in 3 seiner eigenen Fälle radiologisch eine Osteoporose und zitiert eine ähnliche Feststellung aus der Literatur. Er bedauert das Fehlen genauerer Untersuchungen, da bei Hämochromatose mit Knochenkomplikationen zu rechnen ist. *Zollinger* ließ durch *Rutishauser* (151) in einer Dissertation auf die Osteoporose bei Hämochromatose hinweisen unter besonderer Berücksichtigung der endokrinen Verhältnisse.

Ein Teil der von *Rutishauser* publizierten Beobachtungen sind auch in unserer Serie eingeschlossen. Seine Fälle 1 und 2 sind mit unseren Fällen 13 und 14, seine Beobachtungen 5, 6 und 7 mit unseren Fällen 15, 17 und 18 identisch. 2 seiner Fälle haben wir als Grenzfälle nicht in unsere Betrachtungen eingeschlossen.

In 3 unserer 34 Beobachtungen fehlen Skelettangaben. In 6 weiteren Fällen werden Aussehen und grobe Beschaffenheit der Knochen als normal befunden. Bei 4 Beobachtungen muß nach dem makroskopischen Bild auf eine Osteoporose geschlossen werden. In einem letzten Fall schließlich liegt eine ausgedehnte osteoplastische Skelettmetastasierung eines Prostatakarzinoms vor. Von den restlichen 20 Beobachtungen stehen auch histologische Präparate zur Verfügung. In 9 dieser Fälle besteht eine *deutliche Osteoporose*, die zum Teil sehr schwere Grade erreicht. Die Veränderungen betreffen vor allem das Skelett des Stammes, insbesondere Wirbelsäule und Becken. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß periphere Skeletteile und größere Röhrenknochen in vielen Fällen nicht untersucht werden konnten. Die Porose kann zu Fischwirbelbildern und Infraktionen führen (Abb. bei *Rutishauser* [151]).

Nur in einem Falle beherrscht die Osteoporose das klinische Bild vollkommen:

Fall 13 (S. Nr. 298/49), Mann, 53 J. (Beobachtung 1 von *Rutishauser* [151]). Mit 14 Jahren macht der Patient einen Gelenkrheumatismus, mit 39 Jahren eine Halslymphknoten- und rechtsseitige Lungenspitzentuberkulose durch. Anschließend Höhenkur. 2 Jahre später tritt ein Spontanpneumothorax links auf. Mit 50 Jahren klagt er erstmals über Rückenschmerzen. Man stellt eine schwere Osteoporose der Wirbelsäule fest und weist den Patienten schließlich zur Begutachtung auf die *med. Universitätsklinik* Zürich (Prof. W. Löffler) ein, wo der Patient auch in den folgenden Jahren wiederholt kontrolliert und behandelt wird: Asthenischer Patient ohne besondere Hautpigmentierung. Temperatur afebril. Puls regelmäßig, 60–80 pro Min. Blutdruck 130/60 mm Hg. Senkung 16/21 mm. Wassermannsche Reaktion negativ. Herz nicht vergrößert. Ekg.: Sinusrhythmus, Verdacht auf Myokardschaden. Vereinzelte Kalkherde in den Lungen. Leber palpabel, derb. Milz nicht zu fühlen. Keine neurologischen Ausfälle. Kyphoskoliose der Brust- und Lendenwirbelsäule. Radiologisch ausgesprochene Osteoporose mit Fischwirbeln und Keilform eines unteren Brustwirbels. Auch Becken und Fußskelett zeigen eine gewisse Osteoporose. Oberschenkelknochen und Handskelett sind dagegen intakt. Eine Probeexzision aus dem Beckenkamm ergibt eine einfache Osteoporose (M. B. 7529/46). Blutbild anfänglich unauffällig, später mit deutlicher Makroplanie: Hgb. 97%. 3,6 Mill. Erythrocyten. F.I. 1,36. 9000 Leukocyten mit normaler Verteilung. Reichlich Plättchen. Sternalmark o. B., jedenfalls keine Anhaltspunkte für Myelom. Blutkalzium zwischen 9,6 und 11,3 mg% schwankend, Phosphate zwischen 2,6 und 3,3 mg%. Alkalische Phosphatase normal. Bluteiweiß um 6,8%, einmal 8,3%. Rest-N, Bilirubin, Chloride normal. Takata zeitweise pathologisch. Weltmann gelegentlich verbreitert. Serum-eisen einmal auf 260 γ % erhöht. Grundumsatz normal. Im Urin kein Eiweiß oder

Zucker. Auch Bence-Jones negativ. Stuhl o. B., keine Fettresorptionsstörung. Behandlung mit Vitamin D, Calcium und Testosteron.

Der Patient wird in der Folgezeit mehrfach hospitalisiert. 1 Jahr später hat sich sein Zustand nicht wesentlich verändert. Radiologisch wird am rechten Schenkelhals ein Status nach schleichender Fraktur gefunden. Die Blutserumwerte sind stabil. Glukosebelastung pathologisch mit eher flachem Kurvenverlauf und hohem zweitem Gipfel. Magensaft hypacid. Nach einem weiteren Jahr hat sich das Befinden verschlimmert. Die Osteoporose ist ausgesprochen. Es bestehen Uhrglasnägel und angedeutete Trommelschlegelfinger. Temperatur afebril. Puls 60–80/Min. Blutdruck 120/85 mm Hg. Senkung 5/12 mm. Glanzen. Herz leicht vergrößert. Ekg.: ausgesprochener Myokardschaden. Ruhedyspnoe. Multiple Lungenkalkschatten. Leber und Milz nicht palpabel. Keine neurologischen Ausfallserscheinungen. Flache Glukosebelastungskurve. Koszeuski (101) nimmt jetzt nach nochmaliger Kontrolle der letzten Blutbilder eine terminale symptomatische perniciose Anämie an. Hgb. 91%. 3,3 Mill. Erythrocyten. F.I. 1,37. 5700 Leukocyten. Relative Lymphopenie von 11,5%. Blutkalzium meist niedriger um 8,6 mg%. Phosphate normal (2,7–3,3 mg%). Eiweiß 6,4%. Bilirubin, Alkalireserve, Chloride normal. Serumeisen 245 γ %. Takata-, Kephalin-Cholesterin-, Weltmann- und Cadmium-Reaktion pathologisch. Im Urin Spuren von Eiweiß, kein Zucker. Der Patient stirbt schließlich 3 Jahre nach Manifestwerden der therapeutisch kaum beeinflussbaren Skeletterscheinungen an einer Herzinsuffizienz.

Sektionsbefund: Allgemeine Hämochromatose mit interinsulärer Lebereirrhose und portaler Stauungsmilz. Herzinsuffizienz bei alter Mitralklappen- und Tricuspidalendocarditis mit Insuffizienz und Stenose der Mitralklappen. Myokardfibrose. Exzentrische Hypertrophie rechts, einfache Erweiterung links. Chronische Stauungsorgane mit Höhlenergüssen. Tuberkulöse Narben in Lungen und Cervicallymphknoten. Verkäsende Tuberkulose der parapancreatischen Lymphknoten. Schwere allgemeine Osteoporose mit Fischwirbelbildung, alten Wirbelinfektionen und Rippenfrakturen. Rotes Knochenmark im Femur. Schwere Hodenatrophie.

Bei der Großzahl der Fälle handelt es sich um eine einfache Porose. Nur in 2 Beobachtungen sind vereinzelte kleine *fibroosteoklastische Herde* nachweisbar, wie schon *Rutishauser* (151) hervorgehoben hat. Dieser Befund ist im Zusammenhang mit den schweren Lebererkrankungen unserer Patienten auffällig, da *Mayor* (119) bei den hepatogenen Osteopathien, allerdings vor allem bei langdauerndem Icterus, in einem großen Prozentsatz seiner Beobachtungen eine ausgesprochene Fibroosteoklasie fand. In 2 Fällen (Nr. 1 und 15) sind *osteoide Säume* zu sehen. Es ist wahrscheinlich, daß bei Anwendung spezieller Methoden, wie der Ghosschen Färbung, osteoide Säume häufiger zur Darstellung gelangen würden, finden wir doch noch bei verschiedenen unserer nach der Methode von *Galler* (149) entkalkten Präparaten, bei denen man sich mit der Feststellung grober Unterschiede des Kalkgehaltes begnügen muß, eine Andeutung osteoider Säume. Bei 2 Fällen dieser Gruppe mit deutlicher Osteoporose besteht ein *Morbus Paget*, der in Fall 29 (Abb. 10) Beckenkamm und Wirbel, bei Beobachtung Nr. 8 Schädeldach, Wirbel, Beckenkamm und Femur betrifft. Möglicherweise handelt es sich um ein zufälliges Zusammentreffen, ist doch die Ostitis deformans Paget bei genauerer Skelettuntersuchung gar nicht besonders selten. Andererseits muß aber auch an eine Erscheinungsform der «ostéoses diathésiques» gedacht werden, die sich nach den Untersuchungen von *Serre* und *Mirouze* (161) als Morbus Paget äußern können. In 5 Fällen erreicht die Osteoporose

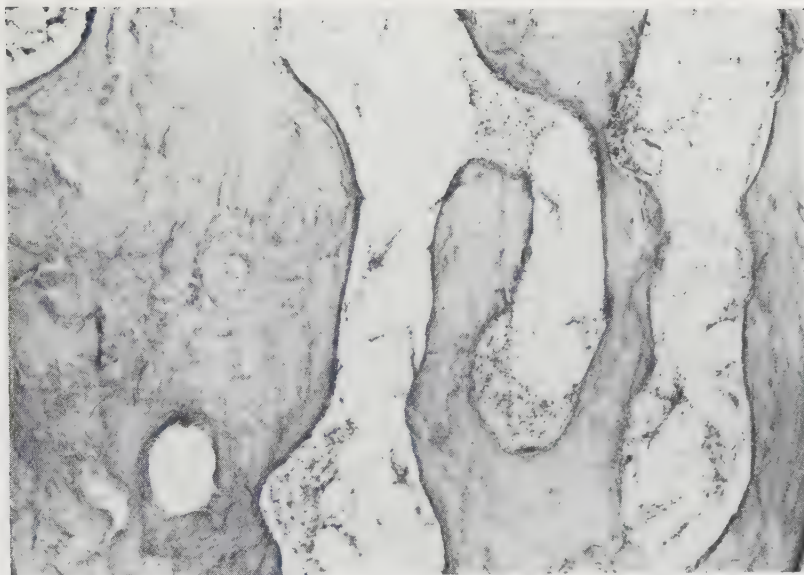


Abb. 10. Ostitis deformans Paget des Beckens. (Fall 29, Mann, 82 J.; H.E. 35fach.)

nur mäßige Grade. Auch in dieser Gruppe findet sich ein Fall mit deutlicher Osteomalacie und fibroosteoklastischen Herden (Fall 24). Bei den restlichen 6 Beobachtungen fehlt eine Osteoporose wesentlichen Ausmaßes, oder die Knochen erweisen sich histologisch als vollkommen normal.

Zusammenfassend betrachtet, liegt also in ungefähr der Hälfte unserer histologisch untersuchten Fälle eine deutliche, in einem Viertel nur eine geringe Osteoporose vor. Sie fehlt in einem weiteren Viertel praktisch ganz. Bei wenigstens 3 Beobachtungen besteht eine komplizierende Osteomalacie, bei 3 weiteren eine Fibroosteoklasie und in 2 Beobachtungen ein Morbus Paget. Bemerkenswert ist das Fehlen einer wesentlichen periostalen Reaktion trotz teilweise länger dauerndem Icterus, können doch derartige Lebererkrankungen gelegentlich zu einer eigentlichen Osteoarthropathie hypertrophiante pneumique führen (siehe bei *de Meyer* und *Sarasin* [121]).

Fall 13, bei dem die Skelettveränderungen das klinische Bild vollkommen beherrschen, fällt aus dem Rahmen der übrigen Beobachtungen. Eine ähnliche Beobachtung wurde einzig von *Lemieux, Perron* und *Nadeau* (107) gemacht, die bei einem Falle von Hämochromatose von einem Milkman-Debray-Looserschen Syndrom sprechen. Das würde als Grundkrankheit des Knochenprozesses eine Osteomalacie voraussetzen. Aus den klinischen Angaben, besonders auch aus den radiologischen Beschreibungen, geht aber nicht mit Sicherheit hervor, ob es sich wirklich um Loosersche Umbauzonen oder einfache Frakturen bei ausgesprochener Osteoporose gehandelt hat. Biopsische Untersuchungen liegen nicht vor. Auch fehlen entsprechende Serumkontrollen wie Phosphatasebestimmungen. Es ist daher durchaus

möglich, daß der Fall von *Lemieux, Perron* und *Nadeau* (107) unserer Beobachtung 13 entspricht. Wie kommt es aber zu dieser exzessiven Osteoporose? *Rutishauser* (151) nimmt in Anbetracht der Leydig-Zell-Atrophie der Hoden und der eher kleinen Nebennieren entsprechend der Auffassung von *Albright* (5) einen Ausfall des im Eiweißstoffwechsel anabol wirkenden N-Hormones an (Übersicht bei *Schüpbach* [157]). Das mag für die allgemeine Osteoporose unserer Fälle zutreffen. Warum stellt sich aber ausgerechnet in Fall 13 eine so exzessive Osteoporose ein, wo die Lebercirrhose gegenüber unseren anderen Beobachtungen doch als eher mäßig zu bezeichnen ist, während sich bei anderen Patienten mit schwerster Cirrhose und ausgeprägter Hodenatrophie nur angedeutete Osteoporosen finden? Diese Frage hat in ähnlichen Zusammenhängen auch schon andere Untersucher beschäftigt, treten doch Osteoporosen nur bei rund der Hälfte der Eunuchen mit entsprechenden Hormonausfällen auf (siehe *Labhart* und *Courvoisier* [102]). Es müssen also noch Zusatzfaktoren in Betracht gezogen werden. So führt der Diabetes besonders bei Jugendlichen zu einer Osteoporose (siehe bei *Hernberg* [83]). In unserem Fall 13 bestand aber ausgerechnet keine Zuckerkrankheit. Stoffwechselkrankheiten können ebenfalls von Knochenveränderungen begleitet sein, vor allem wenn sie mit Resorptionsstörungen einhergehen (Übersicht bei *Albright* und *Reifenstein* [5], *Serre* und *Mirouze* [161]). Ferner sei auf die Möglichkeit eigentlicher hepatogener Osteoporosen hingewiesen (Übersicht bei *Cocchi* [31]). Schließlich darf aber unseres Erachtens ein wesentlicher Faktor, nämlich die schwere Knochenmarksverän-



Abb. 11. Hyperplastische Markinsel in einer Corticalisbucht. (Fall 13, Mann, 53 J.; H. E., 14fach.)

derung im Zusammenhang mit der Lebererkrankung, nicht außer acht gelassen werden. So ist es uns aufgefallen, daß in unseren Fällen mit hyperplastischem Mark einzelne Markinseln fast tumorartig gegen den Knochen vorgeschoben werden und in zackig begrenzten Knochenlakunen liegen. Fall 13 zeigt ausgerechnet ein eindruckliches Beispiel einer derartigen Knochenveränderung (Abb. 11). Die Beteiligung des Skelettes bei krankhaften Knochenmarksprozessen ist ja bekannt (siehe bei *Markoff* [118a] und *Uehlinger* [177a]). Wir glauben deshalb als Ursache der Osteoporose ein komplexes Geschehen verantwortlich machen zu müssen, wobei sich Art und Gewicht der einzelnen Faktoren unserer Kenntnis vorläufig noch weitgehend entziehen. Fall 14 (s. Seite 97) erinnert in vielen Beziehungen an Fall 13. Leider sind die klinischen Angaben ungenügend. Allfällige Osteomalacien sind wohl in erster Linie als Folge gestörter Fett- und damit auch Vitamin-D-Resorption aufzufassen.

Endokrines System

Die Beschreibung des Inselapparates findet sich im Kapitel «Pankreas».

Hypophyse: Gewichtsbestimmungen liegen nur in 2 unserer Fälle vor: 0,55 g in Fall 1; 0,5 g in Fall 5 mit auffallend kleiner und brauner Hypophyse (ungefähr $\frac{2}{3}$ des Normalgewichtes). In 4 Fällen konnte die Hypophyse nicht entfernt werden, da keine Hirnsektion ausgeführt werden durfte. In den übrigen 28 Fällen fehlen makroskopische Besonderheiten.

Von 22 Fällen stehen uns mikroskopische Präparate zur Verfügung. Der *Vorderlappen* zeigt in der Regel eine normale Zellverteilung. Ein einheitliches Überwiegen bestimmter Zelltypen können wir jedenfalls nicht feststellen. Sind in einzelnen Beobachtungen die Basophilen etwas zahlreicher, so herrschen in Schnitten anderer Hypophysen eosinophile oder chromophobe Elemente vor. Da die Zellverteilung in verschiedenen Schnittebenen sehr große Unterschiede aufweisen kann, Stufen- oder Serienschnitte aber fehlen, lassen sich aus derartig geringen Verschiebungen des Zellverhältnisses keine allgemeinen Schlüsse ziehen. Adenome sind nicht vorhanden. Auch pathologische Elemente wie Crooke-Zellen fehlen, mit Ausnahme eigenartiger *großer und heller Schaumzellen*, die etwas größer sind als chromophile Elemente und meist locker, teilweise aber auch zu Gruppen gehäuft zwischen diesen liegen. Ihre Zellmembranen sind deutlich, ihre Cytoplasmasäume breit und werden dicht durchsetzt von Vakuolen. Wahrscheinlich handelt es sich bei dem Inhalt um lipoidartige, bei der Aufarbeitung herausgelöste Substanzen. Leider fehlen Fettschnitte. Die Kerne sind ziemlich chromatinreich und liegen etwas exzentrisch. Sie sind im allgemeinen rund (Abb. 12). Nach benachbarten Zellen und Resten des Cytoplasmas zu schließen, handelt es sich wahrscheinlich ursprünglich um basophile Elemente. Die Zellen sind in großer Menge im Vorderlappen von Fall 24 (s. Seite 81) zu sehen, dessen Krankengeschichte oder Autopsiebefund andere Hinweise auf eine spezielle Hypophysenbeteiligung vermissen läßt. Gleiche, allerdings viel weniger deutlich ausgebildete Elemente sind nur noch bei 3 weiteren Beob-

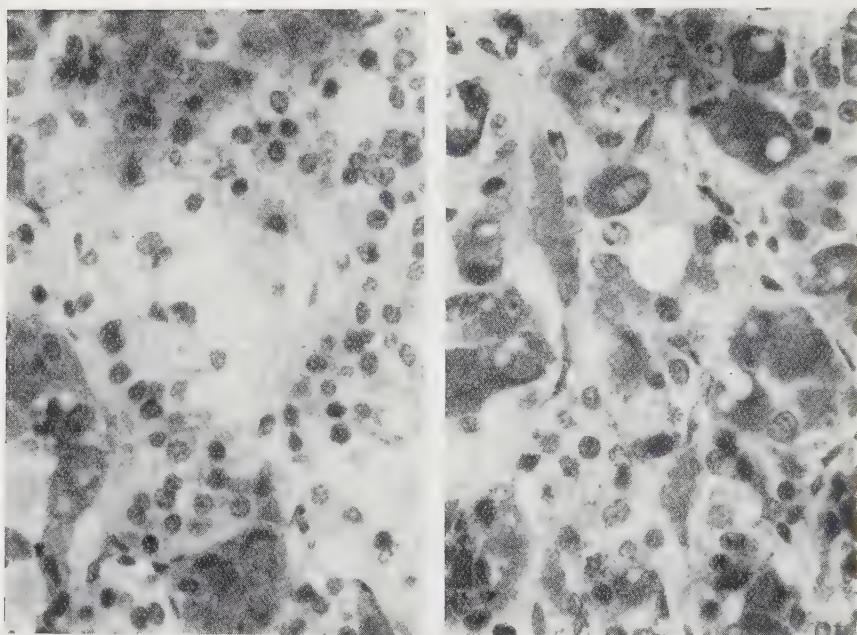


Abb. 12. Hypophysenvorderlappen mit Schaumzellen, links in ganzen Nestern, rechts zwischen chromophilen Elementen. (Fall 24, Mann, 74 J.; Paraffin, H.E., 360fach.)

achtungen in ganz geringer Zahl zu sehen (Fälle 15, 19 und 23), denen besondere gemeinsame klinische oder pathologisch-anatomische Merkmale fehlen.

Entzündliche Erscheinungen sind nur in den Randzonen ausgedehnter und relativ frischer *Vorderlappennekrosen* bei 2 Fällen (Nr. 20 und 23) vorhanden. In Anbetracht der Blutungsneigung vieler Patienten – hämorrhagische Diathese einerseits, Varicen anderseits – stellt sich die Frage, ob vielleicht ein der Pathogenese des Sheehanschen Syndroms äquivalenter Mechanismus im Spiele sein könnte (Übersicht bei *Schüpbach* [158]). Tatsächlich deutet der Krankheitsverlauf des ersten Patienten (Nr. 20) auf ein derartiges Ereignis hin:

Fall 20 (S. Nr. 705/50), Mann, 59 J. Ein Bruder des Patienten soll ebenfalls an einer Leberkrankheit gestorben sein. Er selbst ist chronischer Alkoholiker. Mit 45 Jahren treten unklare Rückenschmerzen auf. Mit 48 Jahren wird eine hypertrophische Lebercirrhose diagnostiziert. 2 Jahre später fällt die graubraune Hautfarbe auf. Die Glukosebelastung ist aber noch normal. 8 Jahre darauf wird der Diabetes mellitus manifest. In der Zwischenzeit macht der Patient mehrere ikterische Schübe durch. Im Alter von 58 Jahren wird er in einem diabetischen Praecoma in die med. Universitätsklinik Zürich (Prof. *W. Löffler*) eingewiesen: Patient afebril. Puls 70–100/Min., Blutdruck 125/80 mm Hg. Senkung bis 52/56 mm. Die Haut ist stark braun pigmentiert, zeigt histologisch aber nur vermehrt Melanin, kein Hämosiderin. Kein Icterus. Stammbehaarung spärlich, Abdominalglatze. Herz nicht vergrößert. Ekg.: Sinusrhythmus, Myokardschaden und verlängerte Q-T-Dauer. Einschmelzendes Lungeninfiltrat rechts. Tierversuch mit Magensaft tbc.-positiv. Hypertrophische Lebercirrhose. Milz palpabel. Ascites. Säureverhältnisse im Magen normal. Rechtsskoliose der Wirbelsäule bei radiologischer Osteoporose. Keine neuro-

logischen Ausfälle. Starke Druckempfindlichkeit der Nervenstränge. Urin: Zucker und Aceton positiv, Porphyrine mehrmals negativ. Diastase normal. 17-Ketosteroide auf 3,2 mg/Tag reduziert. Blutbild: 4,34 Mill. Erythrocyten. Makroplanie. Hgb. 114%. F.I. 1,32. Anfänglich leichte Leukocytose, später normale Leukocytenzahl und -verteilung, 78 000 Thrombocyten. Blutzucker 100–480 mg% auch unter Insulinmengen von 270 E./Tag. Serumeiweiß 8%, Rest-N, Bilirubin, Cholesterin, Kalium, Calcium und Phosphate normal. Alkalische Phosphatase auf doppelte Werte erhöht. Kephalin-Cholesterin-, Weltmann- und Cadmiumreaktion pathologisch. Vitamin-E-Gehalt im Serum normal. Serumeisen auf 205 γ % erhöht. Prothrombingehalt 70%. Grundumsatz +16%. Mit großen Insulinmengen kann der Diabetes mellitus einigermaßen beherrscht werden. Nach 8 Monaten Spitalaufenthalt tritt jedoch eine *massive Blutung aus Oesophagusvaricen* auf, an deren Folgen der Patient 3 Tage später stirbt.

Die *Sektion* ergibt eine allgemeine Hämochromatose mit hypertrophischer Pigmentcirrhose der Leber und atrophischer Pankreasirrhose (50 g). Daneben besteht eine rechtsseitige cavernöse Lungentuberkulose, eine mäßige allgemeine Arteriosklerose und eine Osteoporose. Im *Hypophysenvorderlappen* liegt eine *ausgedehnte, relativ frische Nekrose* mit einer mäßig starken leukocytären Durchsetzung der Randzone. An den Gefäßen sind keine auffälligen Veränderungen zu sehen. Der Vorderlappen enthält wie Leber und Pankreas reichlich Hämosiderin. Die Pituitocyten schließen viel säurefestes Pigment ein.

Die Annahme eines *Sheehan-Äquivalentes* ist verlockend: Bei einer besonderen Beanspruchung des Hypophysenvorderlappens mit zusätzlicher Hämosiderose – der Patient leidet an einem schweren, sicher nicht nur pankreatogenen Diabetes – verfallen ausgedehnte Bezirke des Vorderlappens unter einem massiven Blutverlust infolge Ruptur von Oesophagusvaricen der Nekrose. *Hobson* und *Fraser* (84) beschreiben einen ähnlichen Zustand nach schwerer Magenblutung, allerdings bei einer Frau. Wir glauben, daß wir unseren Fall dieser Beobachtung an die Seite stellen dürfen, obwohl derartige Sheehan-Äquivalente beim Manne anscheinend noch nicht gesehen worden sind.

Bei unserem zweiten Patienten mit Hypophysennekrose liegt wahrscheinlich ein anderer Mechanismus vor:

Fall 23 (S. Nr. 1336/50). In seinem 50. Altersjahr leidet der Patient an allgemeiner Müdigkeit und Schwäche. Vorübergehend treten Durchfälle bei gestörter Fettverdauung auf. Gleichzeitig wird eine Braunfärbung der Haut bemerkt. 1 Jahr später wird auf Grund von vergrößerter Leber und Milz die Diagnose einer Hämochromatose gestellt. Blutzucker normal. Erst nach 5 Jahren, im 56. Altersjahr, wird der Diabetes mellitus manifest. Der Patient stirbt schließlich an Herzinsuffizienz. Der Blutdruck beträgt maximal 120/25 mm Hg, das Hgb. 114%. Die Ausscheidung der 17-Ketosteroide im Urin sinkt im letzten Lebensjahr auf 1,9 mg/Tag ab. Der Blutzucker steigt auch unter Insulinbehandlung bis auf 290 mg%. Kalium, Calcium, Phosphate und Phosphatase normal. Bilirubin nach anfänglicher leichter Erhöhung später ebenfalls normal. Serumeiweiß zwischen 6,9 und 7,5%. Serumeisen bis 295 γ % erhöht. Prothrombingehalt leicht erniedrigt.

Die *Sektion* ergibt eine allgemeine Hämochromatose mit hypertrophischer Pigmentcirrhose. Auch die quergestreifte Muskulatur weist eine leichte Hämosiderose auf. Das Herz ist hypertrophisch (520 g) und dilatiert. In der linken Herzkammer liegt ein Parietalthrombus. Der *Hypophysenvorderlappen*, *massiv mit Hämosiderin beladen*, zeigt ebenfalls eine *ausgedehnte frische Nekrose* mit geringer leukocytärer Durchsetzung der Randzone wie in Fall 20 (Abb. 13).

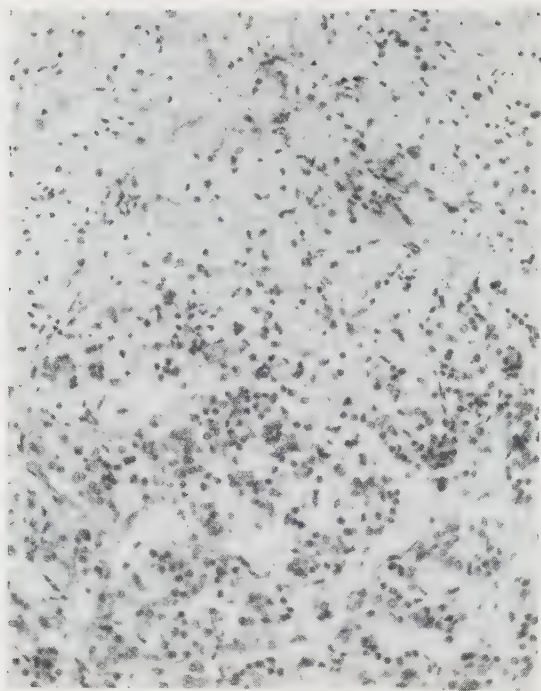


Abb. 13. Hypophysenvorderlappen. Frische Nekrose (oben) mit geringer leukocyitärer Durchsetzung der Randzone. (Fall 23, Mann, 56 J.; Paraffin, van Gieson, 95fach.)

Leider sind wir über die Vorgeschichte des Patienten zu wenig genau orientiert. Vor allem fehlen sichere Angaben über den Krankheitsverlauf in den letzten Tagen vor dem Tode. Nach dem autoptischen Befund handelt es sich bei den Herzveränderungen am ehesten um die Folgen einer früher vorhandenen, in den letzten Jahren aber dekompensierten Hypertonie. Die Vorderlappennekrose ist möglicherweise auf eine Embolie, ausgehend von der Parietalthrombose in der linken Herzkammer, zurückzuführen. An der Hypophyse selbst sind allerdings keine Gefäßverschlüsse zu sehen. Anhaltspunkte für einen frischen massiven Blutverlust fehlen. Möglicherweise handelt es sich auch nur um eine der kurz vor dem Tode auftretenden Nekrosen, wie sie *Plaut* (136b) als relativ häufige Zufallsbefunde bei Routinesektionen beschrieben hat, Feststellungen, die allerdings an einem größeren Material noch bestätigt werden müssen.

In 11 Fällen, der Hälfte unserer Beobachtungen, ist eine *Fibrose*, meist allerdings nur leichten Grades zu sehen, die einzig bei 2 dieser Beobachtungen (Nr. 19 und 34) massivere Formen annimmt. Die Krankengeschichte des einen dieser Fälle (Nr. 19), dessen Hämochromatose durch ein Leberzellkarzinom kompliziert ist, wurde bereits auf Seite 25 geschildert. Hervorzuheben ist höchstens noch, daß der Patient vor 10 Jahren an einem Dia-

betes mellitus litt, der nach ungefähr 5jähriger Dauer wieder verschwand. Liegt hier die Imitation eines Houssayschen Versuches vor? Wir können die Frage nicht sicher beantworten, müssen eine derartige Möglichkeit aber jedenfalls in Erwägung ziehen.

Der zweite Fall mit fibrosiertem Hypophysenvorderlappen erinnert beim ersten Blick an einen fetten Morbus Simmonds:

Fall 34 (S. Nr. 149/52, St. Gallen, Prof. E. Uehlinger). Die 157 cm lange Patientin soll in jüngeren Jahren über 90 kg schwer gewesen sein. Mit 46 Jahren wiegt sie noch 80 kg. In diesem Alter Appendektomie wegen chronischer Appendicitis. Milz und Leber angeblich normal. Im Alter von 59 Jahren erbricht sie plötzlich massiv Blut und wird am folgenden Tag moribund in die *chirurg. Klinik* des Kantonsspital St. Gallen (Dr. J. Oberholzer) eingewiesen, wo sie trotz Bluttransfusion kurze Zeit später stirbt. Blutdruck 75/50 mm Hg, Puls 120/Min. Kein Icterus. Zunge leicht atrophisch. Blutbild: geringe Leukopenie, sonst o. B. Hgb. 50%. Rest-N normal. Im Leichenblut Serumeisen 180 γ %. Blutzucker 55 mg%.

Die *Sektion* deckt als Todesursache eine massive Blutung in den Magendarmtrakt bei Oesophagusvaricen und chronischer Gastritis mit frischen Erosionen auf. An den Oesophagusvaricen ist makroskopisch kein Defekt nachweisbar, so daß eine Blutung bei akuter Magenerosion Dieulafoy in Betracht gezogen werden muß. Vor allem aber besteht eine allgemeine Hämochromatose bei anulärer Pigmentcirrhose der Leber. Das endokrine System ist ebenfalls pigmentiert. Hypophyse und Nebennieren (9 g) sind atrophisch, der Hypophysenvorderlappen zudem fibrosiert. Auffallend ist die hochgradige Fettsucht mit einem Körpergewicht von 80 kg bei einer Körperlänge von nur 157 cm. Die Axillar- und Schambehaarung fehlt. Das Herz ist erweitert, besonders die Vorhöfe. Mitral- und Tricuspidalklappen zeigen Residuen einer alten Endocarditis. Schließlich besteht eine hyalin-nodöse Tuberkulose der paratrachealen und paraortal abdominalen Lymphknoten. Die Zungenschleimhaut ist atrophisch. Im Femurschaft liegt rotes Mark. Mikroskopisch zeigt das Knochenmark aber keine besondere Aktivität. Die relativ große Milz von 700 g läßt eine Häm siderose vermischen.

Die Deutung des ganzen Krankheitsbildes bereitet bei den spärlichen klinischen Angaben erhebliche Schwierigkeiten. Sicher liegt eine Hämochromatose vor, der die Patientin indirekt erlegen ist. Dagegen sind die Veränderungen an blutbildendem System und Milz nicht eindeutig einzuordnen. Zungenatrophie und rotes Femurmark lassen an hämatologische Prozesse in Richtung einer perniziösen Anämie denken, wie wir das bei verschiedenen anderen Fällen gesehen haben. Leider fehlen vitale Blut- und Knochenmarksuntersuchungen.

Unklar bleibt auch die schwere Fettsucht. Gegen die Annahme eines fetten Morbus Simmonds spricht die anamnestiche Angabe, daß die Patientin schon seit ihrer Jugend und in einer Zeit fett war, als die Hämochromatose noch gar nicht in Erscheinung trat, als Leber und Milz vielmehr angeblich noch normal waren. Eine endokrine Grundlage ist bei der exzessiven Fettsucht zudem wenig wahrscheinlich. Wir glauben daher, daß sich die Hämochromatose auf der Basis einer vorbestehenden konstitutionellen Fettsucht entwickelt hat. Hemmeler (79) denkt zwar an die Möglichkeit einer endokrin bedingten Auslösung der Hämochromatose. Wir müßten in diesem Falle die Schädigung allerdings noch höher, d. h. ins Zwischenhirn verlegen.

Der Fall erinnert an eine Beobachtung von Pigmentcirrhose mit Lipomatose durch Abaza und Mitarb. (1).

Die *Pars intermedia* ist in 14 Fällen mehr oder weniger erkennbar. Besondere Veränderungen fehlen. Einzig in Fall 23 mit der Vorderlappennekrose ist sie lymphocytär infiltriert.

Der *Hinterlappen* erscheint in 16 Fällen in normaler Größe. In 6 Beobachtungen sind nur kleine Reste zu sehen: in einem Präparat fehlt er vollkommen. Es dürfte sich dabei in erster Linie um Folgen falsch gewählter Schnittebenen handeln. In 13 Fällen besteht eine teilweise recht massive basophile Invasion. In 9 Präparaten fehlen entsprechende Anhaltspunkte, oder die Hinterlappenreste erlauben keine sichere Beurteilung. An Kapsel und Gefäßsystem sind keine besonderen Veränderungen erkennbar.

Eine *Hämosiderose* besteht in 20 der 22 Fälle. Sie betrifft in erster Linie den Vorderlappen und erreicht sehr verschiedene Intensitätsgrade (Tab. 14). Bei mäßiger Hämosiderose liegt der Farbstoff mit Vorliebe in den hinteren Abschnitten am Übergang zur *Pars intermedia*, nimmt bei massiver Hämosiderose aber den ganzen Vorderlappen ein. Das Hämosiderin ist in erster Linie in den Drüsenzellen selbst eingelagert, und zwar in sämtlichen Zellarten, in Basophilen, Eosinophilen und Hauptzellen. Eine besondere Bevorzugung bestimmter Zelltypen, wie das von einzelnen Autoren vermutet wird (*Sheldon* [162]), können wir nicht konstatieren. Es sind hauptsächlich die Fälle mit mäßiger Hämosiderose, die zur Beurteilung dieser Fragen herangezogen werden müssen, da bei massiver Eisenspeicherung die Zellen nicht identifiziert werden können. An unseren Präparaten gewinnt man den Eindruck, als ob die älteren, hochdifferenzierten Elemente stärker pigmentiert wären als die jungen. Die in Fall 24 nachgewiesenen Schaumzellen weisen ebenfalls eine recht ausgesprochene Hämosiderose auf. Das interstitielle Gewebe ist nur bei 11 Beobachtungen, d. h. in der Hälfte der Fälle, pigmenthaltig, wobei die Intensität dieser Pigmentierung gegenüber derjenigen der Drüsenzellen selbst ganz in den Hintergrund tritt. Nur wenn diese stark pigmentiert sind, nimmt sie etwas größere Ausmaße an. Die *Pars intermedia* zeigt ähnliche Verhältnisse wie der Vorderlappen. Im Hinterlappen ist nur bei der Hälfte der Fälle in einzelnen Zellen etwas Hämosiderin erkennbar. Dagegen sind die Invasionszellen in der Regel hämosiderinhaltig, aber nicht obligat. So sind sie in Fall 31 trotz Hämosiderose des Vorderlappens nicht pigmentiert. Möglicherweise steht ihr Pigmentgehalt mit dem Zellalter in Zusammenhang, so daß aus größeren Serien mit genauer Kontrolle des klinischen Verlaufes dank der «Vitalfärbung» durch das Hämosiderin vielleicht Rückschlüsse auf Zeitpunkt und Bedeutung der Invasion gezogen werden könnten. Die Kapsel enthält bei stark pigmentierten Hypophysen ebenfalls Hämosiderin.

Ceroid oder *Hämofuscin* – in 20 unserer Fälle bestimmbar; nur bei 2 Beobachtungen fehlen entsprechend gefärbte Schnitte – verhalten sich gegensätzlich zum Hämosiderin. Das Pigment fehlt im Vorderlappen bei den meisten Beobachtungen. Nur in 5 Fällen ist es in geringer Menge in Drü-

senzellen und vor allem im interstitiellen Gewebe erkennbar; in Fall 31 sind die Drüsenzellen selbst massiv ceroidhaltig. In diesem Falle ist es auch in der Pars intermedia erkennbar, die sonst bei allen anderen Beobachtungen ceroidfrei bleibt. Dagegen ist das Pigment der Pituitocyten aller Fälle säurefest. Es scheint um so reichlicher zu sein, je ausgeprägter die Häm siderose des Vorderlappens ist. In den Kapseln von 5 Fällen läßt sich ebenfalls etwas Ceroid nachweisen. Auch hier handelt es sich meist um Beobachtungen mit ziemlich starker Häm siderose. Ein Zusammenhang zwischen Fibrose und Häm siderin- oder Ceroidgehalt scheint dagegen nicht zu bestehen.

Zusammenfassend fehlt eine Häm siderose des Vorderlappens kaum, während sie im Hinterlappen ganz bescheiden bleibt. Andererseits hat das Pigment des Hinterlappens regelmäßig ceroidartigen Charakter, während der Vorderlappen nur selten ceroidhaltig ist. Eine Fibrose leichten Grades ist im Vorderlappen nicht allzu selten. Sie ist von der Häm siderose unabhängig und nimmt nur ganz selten größere Ausmaße an. Bemerkenswert sind ausgedehnte Vorderlappennekrosen bei 2 unserer Beobachtungen, wobei in einem Falle ein der Pathogenese des Sheehanschen Syndroms äquivalenter Mechanismus angenommen werden muß. In einem Fall findet sich eine massive, in drei weiteren eine ganz bescheidene Einlagerung von großen, wahrscheinlich von Basophilen abstammenden Schaumzellen zwischen den chromophilen Elementen.

Schilddrüse: Die Schilddrüsen unserer Fälle – in 30 Beobachtungen liegen nähere makroskopische Angaben, in 14 Fällen auch histologische Präparate vor – ergeben ein wenig einheitliches Bild, da in vielen Fällen die landesüblichen Strumen das Bild beherrschen. Bei zahlreichen Beobachtungen fällt aber makroskopisch bereits der besondere Branton der Schnittfläche auf. In 21 Fällen sind Gewichtsangaben vorhanden. 3 dieser Fälle (Nr. 20, 16 und 19) weisen deutlich verkleinerte Drüsen mit Gewichten von nur 10, 15 und 25 g auf. In 4 Fällen kann das Gewicht mit 30 g als normal taxiert werden, für unsere Gegenden allerdings bescheidene Zahlen. Bei den restlichen 14 Beobachtungen sind die Schilddrüsen leicht bis stark vergrößert (maximal 260 g bei Fall 30). Bei den Strumen handelt es sich zum kleinen Teil um diffuse Vergrößerungen, meist vom Typ der diffusen Kolloidstruma, zum größeren Teil um nodöse Strumen mit kolloidhaltigen und häufig auch fibrosierten und verkalkten Knoten.

Die mikroskopischen Präparate zeigen, abgesehen von den üblichen Veränderungen im Rahmen der Strumen, eine mehr oder weniger ausgeprägte *Häm siderose*. Diese ist in allen mikroskopischen Präparaten nachweisbar, außer in ungeeigneten Schnitten einer vollkommen fibrosierten und hyalinierten Stelle einer Struma. Die Häm siderose betrifft in erster Linie die Follikelepithelien, in der Hälfte der Fälle auch das Bindegewebe und in einem Viertel der Beobachtungen das Kolloid selbst. Die Gefäße sind dagegen nur ganz selten häm siderinhaltig. *Ceroid* oder *Hämofuscin* sind in bescheidenen Mengen in 4 Fällen in Bindegewebe oder Gefäßen erkennbar. Nur in Fall 13 sind die Arterienwandungen massiv pigmentiert, in Fall 24 vor allem das Bindegewebe.

Den Schilddrüsenveränderungen bei Hämochromatose wurden besondere Arbeiten von *Orgel* und *Barr* (132) und *Cachera* und *Lamotte* (23) gewidmet. *Orgel* und *Barr* nehmen an, daß die Häm siderose zuerst zu einer Überfunktion, bei großer Intensität schließlich aber zu Fibrose und funktionellen Ausfällen führe. Von unseren Fällen mit schwerster Häm siderose zeigen tatsächlich zwei eine verkleinerte und einer ein knapp normalgewichtiges Organ. Bei einer Beobachtung besteht aber bei schwerster Häm siderose eine ausgesprochene Struma colloid es von 70 g Gewicht. In einem andern Fall mit verkleinerter Schilddrüse ist die Häm siderose dagegen kaum angedeutet. Unsere Fälle lassen daher eindeutige Beziehungen zwischen Schilddrüsengröße und Häm siderose vermissen, wobei infolge Überlagerung durch Strumen allerdings nur ganz bescheidene Rückschlüsse möglich sind. In Anbetracht der schweren Lebererkrankungen müssen wir auch an die gegenseitigen Beziehungen dieser beiden Organe denken, die bei Hyperthyreose wohl bekannt sind (neue Übersicht bei *Bickel* und *Rutishauser* [12]), wobei der Schilddrüse in der Pathogenese der Lebererkrankung die Führung zuerkannt wird. Sind aber neben der Pigmentierung nicht auch andere Rückwirkungen von der erkrankten Leber auf die Schilddrüse möglich?

Epithelkörperchen: Bei 6 unserer Beobachtungen sind auch die Epithelkörperchen in die Untersuchung miteinbezogen worden, bei 3 Fällen (Nr. 23, 28 und 34) nur 1 oder 2, in 3 Fällen (Nr. 24, 29 und 31) aber alle 4 Epithelkörperchen. Sie sind makroskopisch auffallend rostbraun, während sie normalerweise eher gelbbraun erscheinen. Auf Gewichtsbestimmungen haben wir in der Regel verzichtet, da sie dem Fettgehalt keine Rechnung tragen, es sei denn, das Gewicht werde auf Grund der mikroskopisch sichtbaren Anteile an Fettzellen reduziert (*Wernly* und *Berdjis-Chamsi* [189]). In Fall 24, bei dem trotzdem das Gewicht aller 4 Epithelkörperchen bestimmt wurde, liegt es mit 136 mg deutlich unter dem von *Wernly* und *Berdjis-Chamsi* (189) errechneten Mittelwert. Ihre Größe ist mikroskopisch in 3 Fällen als normal zu bezeichnen. Bei den restlichen Beobachtungen sind die Epithelkörperchen zum Teil deutlich vergrößert, doch handelt es sich ausgerechnet um die Fälle, bei denen nicht alle 4 Epithelkörperchen gefunden wurden, so daß wir über ihre Gesamtausdehnung keine Aussagen machen können.

Mikroskopisch zeigen sie die übliche Durchsetzung mit Fettzellen, die in einem Falle (Nr. 31) sogar recht erheblich ist. Das Parenchym ist vorwiegend aus Hauptzellen aufgebaut, daneben aus spärlich Eosinophilen und kleinen wasserklaren Elementen. Die Eosinophilen bilden in 2 Beobachtungen angedeutete, an sich häufige Mikroadenome. In Fall 34 liegt zudem ein ziemlich großes Adenom wasserklarer Zellen vor. Auffallend ist die recht massive *Häm siderose* in 5 der 6 Beobachtungen. Nur in Fall 29 bleibt sie in bescheidenen Grenzen. Das Häm siderin ist in allen Zellarten eingelagert. Eine Bevorzugung wasserklarer Elemente (*Sheldon* [162]) können wir nicht konstatieren. So ist das Mikroadenom wasserklarer Zellen in Fall 34 weniger intensiv pigmentiert als das umliegende Epithelkörperchengewebe (Abb. 14b).

Auch hier wiederholt sich offenbar die schon an anderen Organen beobachtete Erscheinung, daß jüngere Zellen in der Regel weniger pigmentiert sind als ältere Elemente. Zwischengewebe, anschließendes Bindegewebe, Arterien und Venen enthalten kaum Hämosiderin.

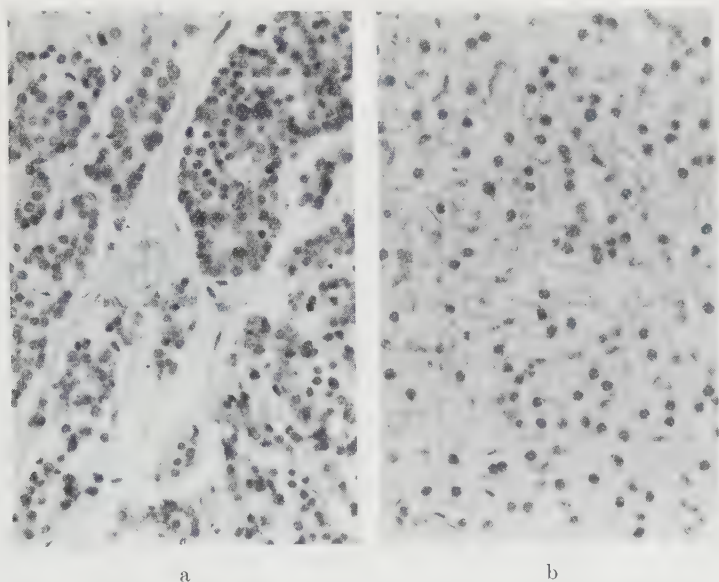


Abb. 14. Epithelkörperchen. – a) Starke Hämosiderose mit feinkörnigem Pigment in den Drüsenzellen (Fall 31, Mann, 52 J.). – b) Mikroadenom wasserklarer Zellen ohne Hämosiderin (Fall 34, Frau, 58 J.). – (Paraffin, Eisen, 180fach.)

Ceroid ist in den meisten Fällen ebenfalls in großen Mengen vorhanden. Sein Gehalt geht dem Ausmaße der Hämosiderose zum Teil parallel (Tab. 14); eine konstante Bindung ist aber auch hier nicht vorhanden. Das Ceroid liegt wie bei den übrigen Organen in erster Linie im Zwischengewebe besonders um Fettzellen, ferner in Arterien und Venenwandungen. Die Parenchymzellen selbst können ebenfalls Ceroid enthalten. Eine besondere Bevorzugung bestimmter Zellarten fehlt auch hier. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß massiv pigmentierte Zellen kaum mehr identifiziert werden können wie bei der Hypophyse.

Sheldon (162) zitiert 7 Beobachtungen, von denen 4 eine Pigmentierung mit Hämosiderin aufweisen. Diese war im Falle *Ungeheuers* (178) so intensiv, daß die Epithelkörperchen in bezug auf ihren relativen Hämosiderin-gehalt unmittelbar nach Leber und Pankreas einzuordnen waren. *Sheldon* führt einen eigenen, ebenfalls pigmentierten Fall an. Dagegen fand *Guye* (62) in 2 Beobachtungen keine Veränderungen an den Epithelkörperchen. Wesentliche Strukturveränderungen fehlen trotz der teilweise sehr intensiven Durchsetzung mit Hämosiderin und Ceroid auch in unseren Fällen. In bezug

auf die Lebercirrhose ist diese Tatsache nicht erstaunlich, fanden *Wernly* und *Berdjis-Chamsi* (189) in ihren Fällen von Lebercirrhose doch höchstens eine «*transformation claire sans augmentation de volume*». Nun bestehen aber bei Fall 29 eine Arterio- und Arteriolsklerose der Nieren mit Übergang in Schrumpfnieren, bei Fall 24 Zeichen von Osteomalacie, beides Prozesse, die sich in der Regel auch an den Epithelkörperchen bemerkbar machen (*Wernly* und *Berdjis-Chamsi* (189), *Wernly* (188)). Sie scheinen sich bei den vorliegenden Beobachtungen an den Epithelkörperchen aber noch nicht ausgewirkt zu haben. Bei Fall 34 mit einem kleinen Adenom wasserklarer Zellen fehlen nähere Untersuchungen, die eine Erklärung für die Entstehung des Adenoms geben könnten.

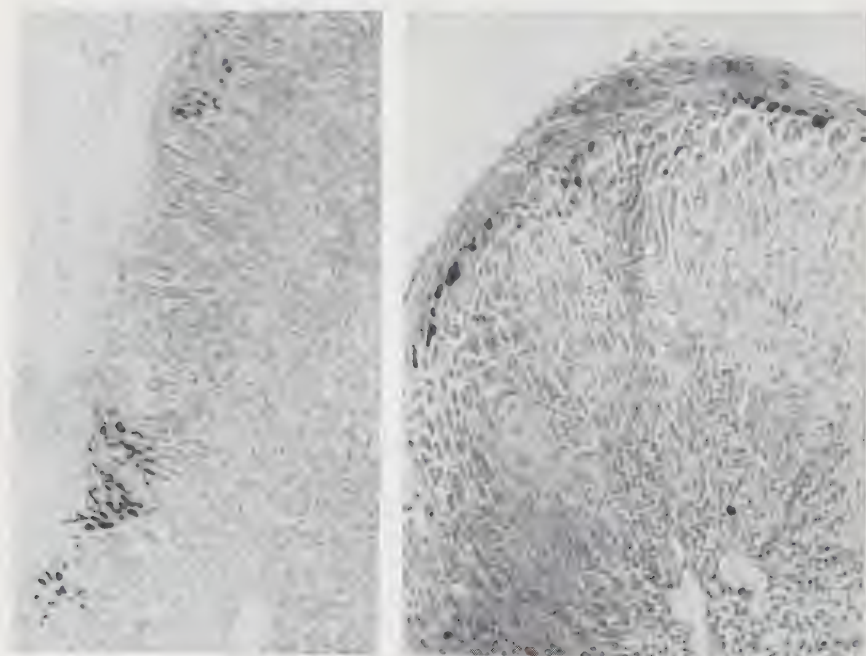


Abb. 15. Nebennierenrinde mit Hämosiderose der Zona glomerulosa. – a) Schwere Atrophie (zusammen 9 g), herdförmige Hämosiderose (Fall 34, Frau, 58 J.; Präparat des path. Instituts St. Gallen, Prof. *E. Uehlinger*). – b) Keine Atrophie (zusammen 17 g) trotz durchgehender Hämosiderose (Fall 31, Mann, 52 J.). – (Paraffin, Eisen, 35fach.)

Nebennieren: Die Nebennierenveränderungen sind nur schwer zu übersehen, da sich die Folgen der letzten Krankheitszeit mit chronischen Prozessen überlagern und so zu einem außerordentlich bunten Bild führen. Eindeutlich ist nur die Pigmentierung, die deshalb an den Anfang unserer Betrachtungen gestellt sei. In 25 unserer Fälle stehen mikroskopische Präparate zur Verfügung, die alle eine *Hämosiderose* der Zona glomerulosa auf-

weisen in allerdings ziemlich wechselnder Intensität (Abb. 15). Dagegen sind Zona fasciculata und reticularis in den meisten Fällen frei von Eisenpigment. Höchstens in den Kapillarendothelien läßt sich histologisch Eisen nachweisen. Das Mark ist in der Regel ebenfalls ohne Hämosiderin, abgesehen von Fall 33 mit einer schweren Hämosiderose der Rinde. In der Hälfte der Beobachtungen schließen die Kapseln, gelegentlich auch ihre Gefäße, ganz wenig Hämosiderin ein. Die bevorzugte Pigmentierung der Zona glomerulosa wird auch von *Sheldon* (162) betont. *Walther* (184, 185) nimmt sie zum Ausgangspunkt seiner Betrachtungen über die Hautpigmentierung und macht sie nicht nur für eine Atrophie der Zona glomerulosa, sondern auch für die besondere Dunkelfärbung der Haut bei Hämochromatose verantwortlich. Daß ein direkter Zusammenhang zwischen Atrophie und Pigmentgehalt der Nebennierenrinde unwahrscheinlich ist, geht aus Abb. 15 hervor, die in einem Falle von Atrophie (a) nur eine mäßige und herdförmige, bei einer Beobachtung mit eher hypertrophischer Nebennierenrinde (b) eine schwere und durchgehende Pigmentierung der Zona glomerulosa zeigt.

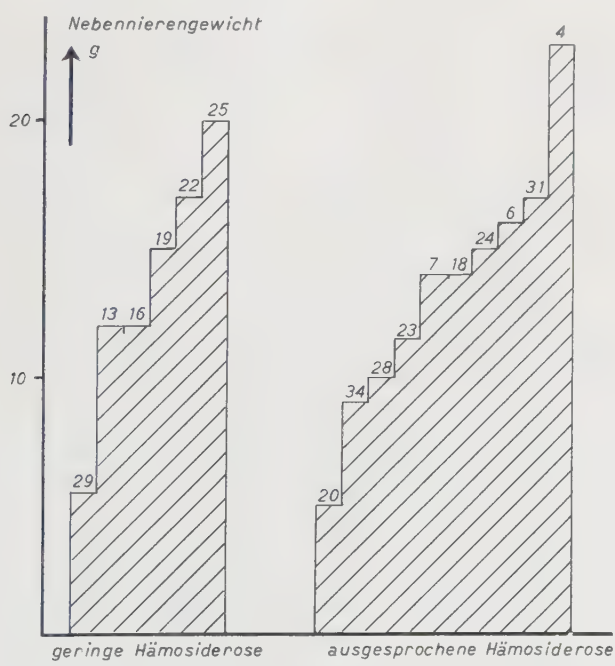


Tabelle 10

Nebennieren: Beziehung zwischen Nebennierengewicht und Grad der relativen Hämosiderose. (Die Zahlen über den Kolonnen entsprechen den Nummern der Fälle.)

Ceroid- oder *Hämo-fuscinablagerungen* sind viel bescheidener als die Hämo-siderose. In Einzelfällen ist eine Pigmentierung der Kapsel- und Markgefäße sowie der Kapsel selbst zu sehen. Das Parenchym enthält dagegen praktisch

nie das zweite Pigment, abgesehen von der Zona reticularis, deren Pigment häufig eine gewisse Säurefestigkeit aufweist.

In 20 Fällen wurden Gewichtsbestimmungen vorgenommen. Aus einer Zusammenstellung der Gewichte in Abhängigkeit von Hämosiderin- oder Ceroidgehalt geht eindeutig hervor, daß zwischen Pigmentmenge und Gewicht keine Beziehung besteht, daß also von einer pigmentbedingten Atrophie nicht gesprochen werden kann (Tab. 10 und 11). Das gleiche gilt auch

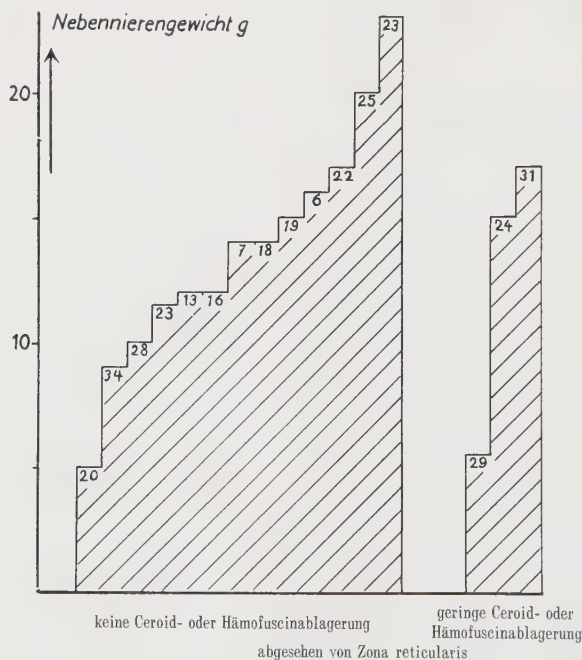


Tabelle 11

Nebennieren: Beziehung zwischen Nebennierengewicht und Grad der relativen Ceroid- oder Hämo-fuscinpigmentierung. (Die Zahlen über den Kolonnen entsprechen den Nummern der Fälle.)

von Nebennierengewicht und Hämosiderose des Hypophysenvorderlappens. finden wir doch bei ganz verschiedenen Hämosiderosegraden des Vorderlappens die gleiche Streuung der Nebennierengewichte (Tab. 12). Es geht also nicht an, speziell die Hämosiderose des Hypophysenvorderlappens für eine Reihe von Ausfallserscheinungen wie eine Atrophie der Nebennierenrinde verantwortlich zu machen. Auch dürfte es vorsichtiger sein, bei allen diesen Symptomen nicht einfach von Folgen eines Hypophysenausfalles zu sprechen, wie das *Butt* und *Wilder* (22) tun.

Wenn wir die Zahlen absolut verwerten wollen, stoßen wir bereits auf erhebliche Schwierigkeiten, da die Auffassungen über die Normalgewichte divergieren (*Hartman* und *Brownell* [69]). Wir rechnen mit einem mittleren

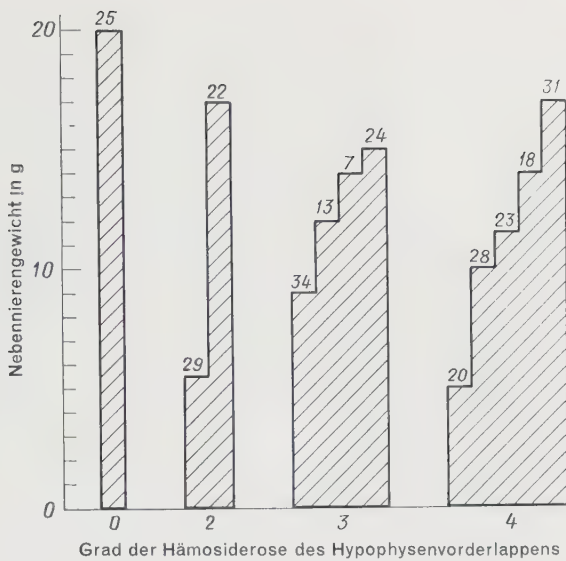


Tabelle 12

Beziehung zwischen Nebennierengewicht und Grad der relativen Hämosiderose des Hypophysenvorderlappens. (Die Zahlen über den Kolonnen entsprechen den Nummern der Fälle.)

Gewicht beider Nebennieren von ungefähr 15 g. Ziehen wir aber auch die Nebennierengewichte von Patienten mit chronischen Krankheitsprozessen in Betracht, so sinkt das Durchschnittsgewicht erheblich. Von einer ausgesprochenen und aus dem Rahmen der kachexiebedingten Veränderungen fallenden Atrophie darf daher wohl erst bei einem Gewicht von 10 g und darunter gesprochen werden. Diese Bedingungen erfüllen nur 4 unserer Patienten. Noch schwieriger ist die Frage nach Atrophie und Hypertrophie einzelner Zonen zu beantworten, stehen Entwicklung und Abbau der Rinde doch heute noch zur Diskussion. Die äußersten, unmittelbar der Kapsel anliegenden Rindenabschnitte besitzen jedenfalls die Fähigkeit, die ganze Rinde neu aufzubauen (*Ingle und Higgins* [92]). Dabei scheint es sich aber nur um eine Notfalllösung zu handeln. Der gewöhnliche Umbau spielt sich wahrscheinlich im Rahmen der sogenannten Transformationsfelder von *Tonutti* (170, 171, 172), d. h. in Umwandlungszonen an der Grenze der Zona fasciculata ab. Wir dürfen deshalb aus einer schmalen Zona glomerulosa nicht einfach auf eine Atrophie schließen. So finden wir in vielen unserer Fälle eine schmale Glomerulosa, gleichzeitig aber eine breite Fasciculata und umgekehrt, ein Wechsel, der sogar im selben Organ an mehreren Stellen stattfinden kann. Noch unübersichtlicher ist das Bild der Zona reticularis, die ganz unterschiedliche Dicken aufweisen kann, ohne daß damit eine typische und dauerhafte Veränderung vorliegen muß. Wir möchten daher unsere Befunde mit aller Vorsicht so zusammenfassen: Eine Gesamtatrophie der Nebennieren kann bestehen, erreicht aber nur in wenigen Fällen ausge-

sprochene Grade. In der Rinde selbst sind Zustände verschiedener Aktivität zu erkennen, die sich zum Teil in breiter Zona glomerulosa mit schmaler Zona fasciculata äußern – wir denken an die Folgen geringer Stimulierung durch die Hypophyse wie bei Cortisonbehandlung –, zum Teil in umgekehrten Erscheinungen – entsprechend einer gesteigerten adrenocorticotropen Wirkung der Hypophyse wie bei ACTH-Behandlung. Dabei handelt es sich vielfach nur um kurzfristige, terminale Veränderungen, sozusagen um Momentaufnahmen. Entsprechend ist auch der Fettgehalt der Rinde ganz verschieden, häufig allerdings spärlich. Eine einheitliche Rindenveränderung ist abgesehen von der Hämosiderose nicht zu sehen. Daß diese ausgerechnet die äußersten kapselnahen Glomerulosaanteile befällt, steht vielleicht mit dem Zellalter in Zusammenhang, haben wir es doch vermutlich mit einer Schicht alter, ruhender Elemente zu tun, die im Notfalle zur Rindenregeneration verfügbar sind.

Rindennekrosen finden sich nur bei einem Patienten, der 2 Tage nach Sturz von einem Baum seinen Verletzungen erlegen ist und bei dem die Hämochromatose einen Zufallsbefund darstellt (Fall 21, Seite 77). In 4 Fällen sind kleine interstitielle Infiltrate aus Lymphocyten und Plasmazellen zu sehen, in 2 Fällen Metastasen. Eine leichte Rindenfibrose ist nur bei 2 Beobachtungen vorhanden. Das Mark ist in der Regel intakt, soweit bei der postmortalen Zersetzung noch beurteilbar. Die Nebennierenkapseln sind vielfach etwas breit, ihre Gefäße in 2 Fällen (Nr. 2 und 29) arteriosklerotisch.

Hoden: In 12 Fällen liegen Gewichtsbestimmungen der Hoden vor. Diese ergeben nur 2mal normale Werte von 50 und 46 g für beide Hoden, und zwar bei 2 Patienten, die an den Folgen eines Unfalles – Tetanus in einem Falle – gestorben sind. Es besteht nur insofern ein Unterschied zwischen beiden Fällen, als beim ersten Patient die 50 g schweren Hoden tatsächlich auch mikroskopisch intakten Organen entsprechen, während beim andern eine schwere Fibrose mit praktisch vollkommen ausgelöschter Spermiogenese vorliegt, wobei der Gewichtsverlust offenbar durch Fibrose und starke Leydig-Zell-Wucherung wettgemacht wird. Bei den restlichen 10 Beobachtungen bewegen sich die Gewichte zwischen 19 und 40 g. Gelegentlich ist die Hodenatrophie einseitig stärker ausgeprägt. Die Samenkanälchen lassen sich häufig nur schwer ausziehen. Die an sich braune Schnittfläche ist sonst unauffällig.

In 18 Fällen sind histologische Präparate erhalten. Einzig in einem der oben erwähnten Fälle mit einem Hodengewicht um 50 g (Nr. 21) fehlt eine nennenswerte Atrophie. In 4 Fällen ist die Spermiogenese vollkommen aufgehoben. In 5 weiteren Fällen sind noch Spermatogonien in saumartiger Anordnung nachweisbar (Abb. 16). In 6 Fällen ist in einzelnen Kanälchen eine reduzierte Spermiogenese zu sehen. Bei den 3 letzten Beobachtungen ist die Spermiogenese noch erhalten und nur in einzelnen Tubuli vermindert. In allen Fällen sind in verschiedenen Tubuli noch Sertoli-Zellen erkennbar. In der Hälfte der Beobachtungen besteht aber auch eine totale Verödung

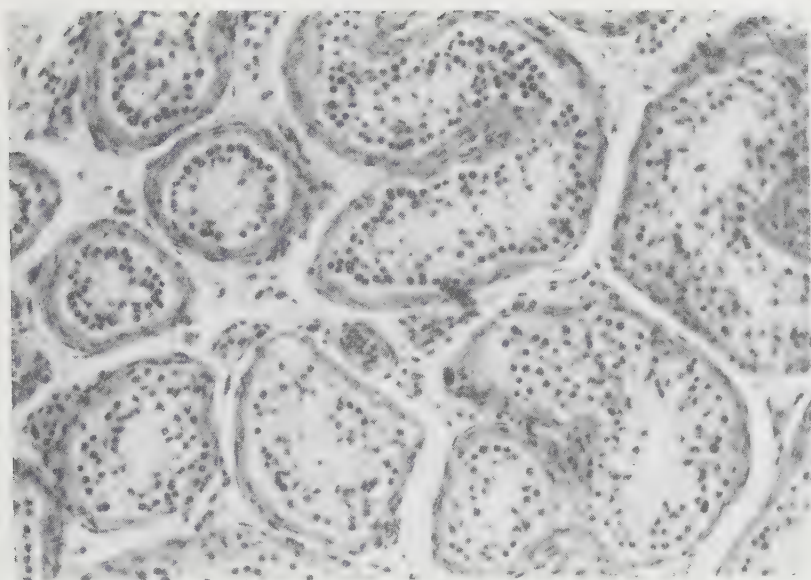


Abb. 16. Hoden. Atrophie mit fast vollständigem Fehlen der Leydig-Zellen. In den Tubuli teilweise noch Säume von Spermatogonien, vor allem aber nur noch Sertoli-Zellen. (Fall 26, Mann, 59 J.; Paraffin, H.E., 95fach.)

und Hyalinisierung einzelner oder zahlreicher Samenkanälchen. Die Basalmembranen sind in allen Fällen leicht bis stark verdickt. Bei 14 Beobachtungen, d. h. in rund $\frac{3}{4}$ der 18 Fälle, ist die Zahl der Leydig-Zellen mäßig bis hochgradig reduziert. In 2 Fällen, unter denen wieder der verunfallte Patient Nr. 21 figuriert, kann ihre Zahl als normal angesehen werden. In 2 Beobachtungen sind sie herdförmig deutlich vermehrt. Das Zwischen-

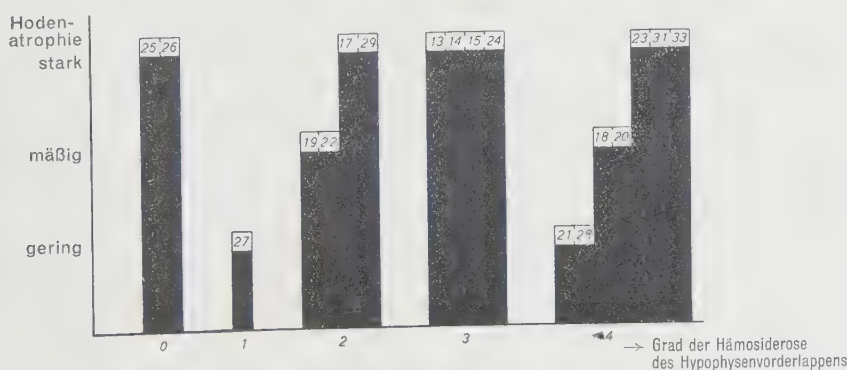


Tabelle 13

Beziehung zwischen Intensität der Hodenatrophie und Grad der relativen Hämösiderose des Hypophysenvorderlappens. (Die Zahlen über den Kolonnen entsprechen den Nummern der Fälle.)

gewebe ist fast ausnahmslos und zum Teil sehr stark verbreitert. Entzündliche Infiltrate fehlen. Beziehungen zwischen Hodenatrophie und Hämosiderose des Hypophysenvorderlappens sind nicht erkennbar (Tab. 13).

Die *Hämosiderose* zeigt, wie schon *Sheldon* (162) hervorgehoben hat, eine ganz besondere Vorzugslokalisation, nämlich Arterien und Venen, teilweise nur ihre Intima, teilweise auch die ganze Gefäßwand und das anliegende Bindegewebe. Die Intensität dieser Pigmentierung ist aber recht bescheiden und fehlt in 2 Fällen gänzlich. Leydig- und Sertoli-Zellen sind bei wenigen Beobachtungen geringgradig pigmentiert. Die Kapsel bleibt praktisch immer pigmentfrei.

Ceroid ist in noch viel kleinerer Menge abgelagert als Hämosiderin. Die Ablagerung betrifft in einem Fall (Nr. 14) Arterien- und Venenwände und bei mehreren Beobachtungen den Inhalt fast total hyalinisierter Tubuli. Einzig das Pigment der Leydig-Zellen zeigt durchwegs Säurefestigkeit, eine Eigenschaft, die ihm auch physiologischerweise zukommt (*Pappenheimer* und *Victor* [134]).

Prostata, Samenblasen, Ductus deferens und Nebenhoden wurden nicht systematisch untersucht. Wir verweisen diesbezüglich auf die ziemlich ausführliche Darstellung dieser Organe durch *Sheldon* (162). Makroskopisch erscheinen sie abgesehen von myoglandulären Hypertrophien in 3 Fällen und einem adenomatösen Karzinom der Prostata in einem Falle unverändert. Mikroskopisch zeigt die Prostata in den wenigen untersuchten Fällen vor allem eine ziemlich intensive Ceroidablagerung in den glatten Muskelzellen des Zwischengewebes. Hämosiderin ist in spärlicher Menge in den Drüsenepithelien zu sehen. Die Samenblasen, an sich stark pigmenthaltig, lassen einzelne säurefeste Körner in ihrer Epithelauskleidung erkennen. Hämosiderin fehlt. Der Nebenhoden und das Rete testis zeigen sowohl Hämosiderin wie Ceroid, beides aber in ganz geringer und wechselnder Menge. Die Schnitte sind jedoch viel zu spärlich, um allgemeine Schlüsse zu erlauben.

Ovar: Makroskopisch faßbare Veränderungen der Ovarien fehlen bei sämtlichen 5 Frauen. Ihre Ovarien sind dem Alter entsprechend klein und derb. Eine besondere Pigmentierung fehlt. Bei 2 Beobachtungen verfügen wir auch über histologische Präparate. Diese zeigen atrophische Ovarien mit zahlreichen Corpora albicantia. In einem Falle fehlen Hämosiderin und Ceroid vollkommen, im zweiten Falle ist eine leichte Hämosiderose der Gefäße und ihrer Umgebung zu sehen. Daß aber diesen wenigen Beobachtungen keine generelle Bedeutung zukommt, geht aus der Tatsache hervor, daß wir in keinem der beiden Ovarien säurefestes Pigment nachweisen konnten, was bei eingehender Prüfung schon physiologischerweise vorhanden sein soll.

Tuben, Uterus und Vagina wurden mikroskopisch nicht systematisch kontrolliert. Abgesehen von Schleimhautblutungen und Myomknoten fehlen besondere makroskopische Veränderungen. Eine besondere Pigmentierung ist nicht vermerkt.

Pigmentierung

Einzelfragen der Pigmentierung sind bereits bei der Besprechung verschiedener Organveränderungen berührt worden. Eine Übersicht der Pigmentverteilung aller Fälle ist in Tab. 14 zu finden, wobei die angegebenen Werte nur auf einer groben Schätzung des relativen Pigmentgehaltes der histologischen Präparate beruhen. Die Resultate sind daher mit aller Vorsicht zu interpretieren. Befunde von solchen Organen und Gewebe, die nicht in größerer Zahl untersucht werden konnten, haben wir nicht in die tabellarische Zusammenstellung mit einbezogen. Angaben über den Pigmentgehalt von Zentralnervensystem, Gelenken und Muskulatur sind deshalb in den entsprechenden Abschnitten über ihre pathologische Anatomie zu suchen. Unsere Fälle zeigen unter sich ziemlich starke Schwankungen in der Intensität der Pigmentierung, sowohl was Hämosiderin als Ceroid oder Hämo-fuscin anbelangt. Auch im Rahmen jedes Einzelfalles sind deutliche Unterschiede im Pigmentgehalt seiner verschiedenen Organe zu verzeichnen, wobei der relative Pigmentreichtum allerdings der Intensität der Gesamtpigmentierung des Einzelorganismus in der Regel entspricht. Irgendwelche Gruppenbildungen, d. h. verschiedene voneinander deutlich trennbare Pigmentierungstypen mit bevorzugter Pigmentierung bestimmter Organe und Gewebe gehen aus unserer Serie nicht hervor.

Das *Hämosiderin* liegt in den parenchymatösen Organen vor allem in älteren Zellen und scheint neugebildete Elemente zu verschonen, eine Feststellung, die auch schon von *Sheldon* (162) gemacht wurde. Der Mechanismus der Hämosiderinablagerung ist aus den Schnittpreparaten nicht eindeutig ersichtlich. Es ist möglich, daß es sich um eine passive Eiseneinlagerung bei allgemeiner Eisenüberschwemmung des Organismus handelt. Für diese Annahme spricht z. B. die massive Hämosiderose der Deckzellen des Plexus chorioideus, denen in erster Linie Filterfunktionen zugeschrieben werden müssen. Andere Beobachtungen lassen dagegen eine aktive Beteiligung der Zelle an der Eisenanhäufung vermuten, sind es doch vor allem die hochdifferenzierten Elemente, welche besondere Stoffwechsel- oder Sekretionsleistungen vollbringen müssen wie Leberzellen und Zellen der endokrinen Organe, die mit Hämosiderin beladen sind. Es ist kaum anzunehmen, daß der Körper ausgerechnet diese Zellen als Abfallkessel für das überschüssige Eisen verwendet. Wahrscheinlich ist die Hämosiderose derartiger Elemente Ausdruck einer besonderen Zellaktivität mit gesteigertem Eisenbedarf, wobei die Zellen einmal benötigtes Eisen aber wegen der Eisenstoffwechselstörung nicht mehr los werden und in ihrem Zelleib anhäufen müssen. Daß ältere Zellen häufig eine besonders intensive Hämosiderose aufweisen, spricht vielleicht auch in diesem Sinne. Eine derartige langsame Eiseneinlagerung scheint als Ausdruck einer reinen Depotfunktion wenig wahrscheinlich, wenn man an die rasche Aufnahmefähigkeit anderer Zellsysteme denkt. Eine sichere Entscheidung, welcher Mechanismus der Eisenanhäufung zugrunde liegt, ist gegenwärtig nicht möglich. Wahrscheinlich kommen beide Speicherarten vor, zum Teil vielleicht in den gleichen Zellen: vermehrte Aufnahme

- 1) 2) 3) Ohne Berücksichtigung ceroidartiger Pigmente in 1) Lipofuscinspindeln
2) Zona reticularis
3) Leydig-Zellen

schwarz: Hämo-
siderin
weiß: Ceroid
schraffiert: Hämo-
fusin

+ Pigment vor-
handen, wegen
postmortalen
Zersetzung oder
ungeeigneter
Färbungen,
Menge aber
nicht sicher
abschätzbar

0 kein Hämoside-
rin oder Ceroid
vorhanden

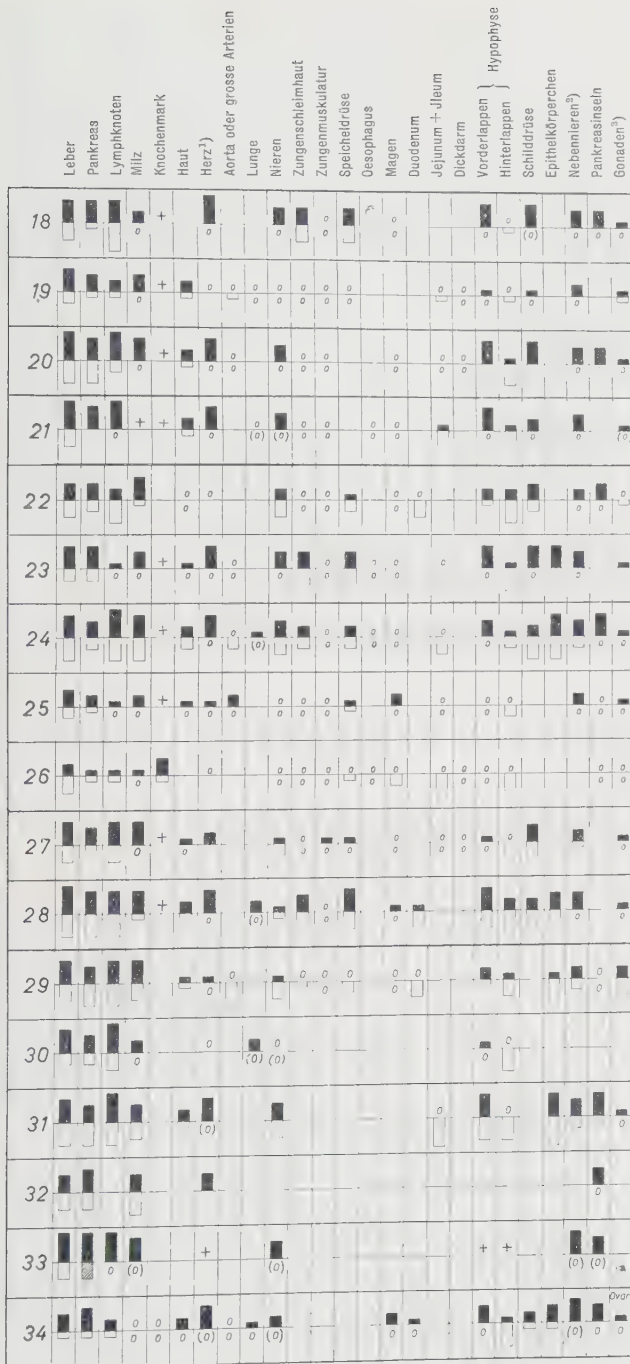
(0) kein Hämo-
fusin vorhanden

leere Felder: keine
entspr. Schnitte
vorhanden

Zahlen: Nummern
der Fälle

	Leber	Pankreas	Lymphknoten	Milz	Knochenmark	Haut	Herz ¹⁾	Aorta oder grosse Arterien	Lunge	Nieren	Zungenschleimhaut	Zungenmuskulatur	Speicheldrüse	Oesophagus	Magen	Duodenum	Jejunum + Ileum	Dickdarm	Vorderlappen	Hinterlappen	Schilddrüse	Hypophyse	Epithelkörperchen	Nebennieren ²⁾	Pankreasinsel	Gonaden ³⁾	
1																											
2																											
3																											
4																											
5																											
6																											
7																											
8																											
9																											
10																											
11																											
12																											
13																											
14																											
15																											
16																											
17																											

Tabelle 14. Übersicht der Hämosiderin- und Ceroid- oder



1) 2) 3) Ohne Berücksichtigung ceroidartiger Pigmente
in 1) Lipofuscinspindeln
2) Zona reticularis
3) Leydig-Zellen

schwarz: Hämo-
siderin
weiß: Ceroid
schraffiert: Hämo-
fuscin

+ Pigment vor-
handen, wegen
postmortaler
Zersetzung oder
ungeeigneter
Färbungen,
Menge aber
nicht sicher
abschätzbar

0 kein Hämo-
siderin oder Ceroid
vorhanden

(0) kein Hämo-
fusin
vorhanden

leere Felder: keine
entspr. Schnitte
vorhanden

Zahlen: Nummern
der Fälle

Hämo-fuscinverteilung bei 34 Fällen von Hämochromatose

im Sinne einer Einlagerung überschüssigen Eisens und verminderte Abgabe einmal benötigten Zelleisens wegen gestörten Abtransportes.

Wie wir bereits Seite 16 ausgeführt haben, betrachten wir *Hämo-fuscin* und *Ceroid* als identisch, indem auch der Begriff Ceroid immer mehr im Sinne einer Gruppenbezeichnung verwendet wird. Ceroid ist für Hämochromatose nicht spezifisch. Die Säurefestigkeit erlaubt aber eine einfache und praktische Darstellung des zweiten Pigmentes. In der Frage der Genese der Hämo-fuscin- oder Ceroidpigmentierung sind sich in letzter Zeit eigentlich die meisten Untersucher einig. Sie betrachten das Pigment als Schlacke, die als Folge eines gesteigerten oder gestörten Zellstoffwechsels an Ort und Stelle liegen bleibt. So finden wir im Plexus chorioideus kein Ceroid. Eine Verschleppung des Pigmentes durch das Blut ist daher wenig wahrscheinlich. Es ist kaum anzunehmen, daß es sich ausschließlich um ein Produkt des Blutfarbstoffes handelt. Bei seiner Vorzugslokalisation in glatten Muskelzellen muß auch an Stoffe des Myoglobinsabbaues gedacht werden. Ferner kommt es in untergehenden Zellen verschiedener Organe vor. Nach der unterschiedlichen Färbbarkeit des Pigmentes zu schließen, handelt es sich wahrscheinlich nicht um einen einheitlichen Stoff, sondern nur um eine Gruppe ähnlich reagierender und dem Lipofuscin nahestehender Substanzen, deren genauer chemischer Aufbau wie übrigens auch derjenige des Hämosiderins noch der Aufklärung harrt. Nach seinem färberischen Verhalten ist das Pigment mit dem Lipofuscin, wie es als Abnützungspigment im Herzen vorkommt, nicht zu identifizieren. Es zeigt dagegen färberische Ähnlichkeit mit den Pigmenten des Hypophysenhinterlappens, der Zona reticularis der Nebennierenrinde und der Leydig-Zellen.

Auf die Frage der *Melanin*pigmentierung gehen wir nicht mehr ein und verweisen auf das Kapitel über die Hautveränderungen.

Klinische Befunde

Wir gehen in diesem Kapitel nur auf solche klinische Probleme ein, die uns zur Beantwortung besonderer ätiologischer, pathogenetischer und diagnostischer Fragen wichtig scheinen und verzichten deshalb auf eine zusammenfassende Darstellung derjenigen Symptome, die auch der banalen Lebercirrhose zugehören. Die *Anamnese* ist aus ätiologischen Gründen von größerer Bedeutung. Leider fehlen häufig nähere Angaben. Bei einem Patienten (Fall 20) soll ein Bruder an einer Leberkrankheit, bei einem weiteren (Nr. 3) der Vater an einer Leberverhärtung gestorben sein. Eine *sichere familiäre Erkrankung* liegt nur bei unserem Patienten Nr. 21 vor, der an den Folgen eines Unfalles starb, bei dem die Hämochromatose einen Zufallsbefund darstellt. Sein Bruder leidet an einer histologisch verifizierten Pigmenteirrhose, die, soweit die klinischen Angaben eine Beurteilung erlauben, als Teilerscheinung einer allgemeinen Hämochromatose aufzufassen ist. Das histologische Bild der Leber zeigt bei beiden Brüdern eine auffallende Ähnlichkeit (Abb. 17).

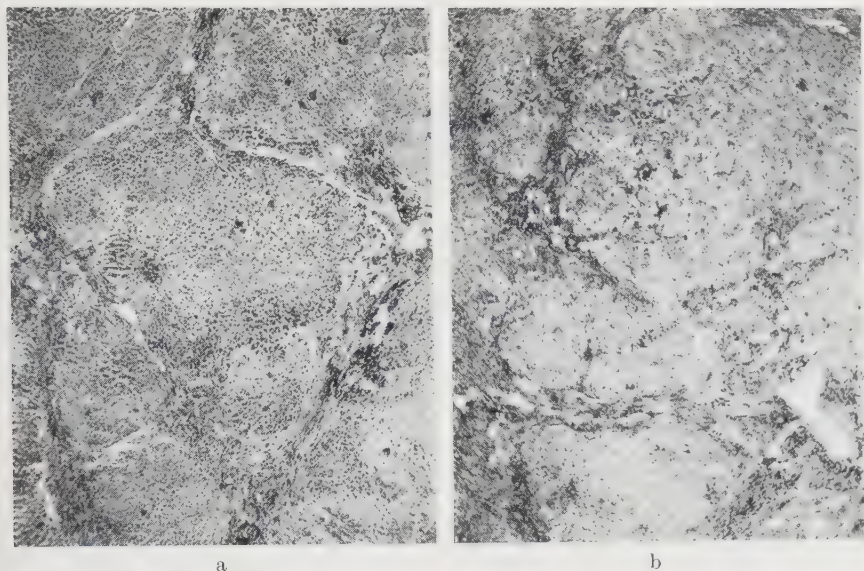


Abb. 17. Leber. – a) Anuläre Pigmentcirrhose bei allgemeiner Hämochromatose (Fall 21, Mann, 53 J.). – b) Anuläre Pigmentcirrhose beim Bruder (Probeexzision Fall I, Mann, 58 J., Präparat 4319/50 des histopathologischen Instituts der Universität Zürich, Prof. A. v. Albertini). – (van Gieson, 14fach.)

Fall 21 (S. Nr. 841/50), Mann, 53 J. Der sonst anscheinend gesunde Landwirt stürzt bei der Arbeit von einer Leiter und stirbt kurze Zeit später im *Kreisspital Männedorf* (Dr. P. F. Boesch).

Die *Sektion* ergibt neben den Unfallfolgen – Wirbel-, Rippen- und Sternumfrakturen, Perikardruptur, Mediastinalblutung und Hämatothorax – eine allgemeine Hämochromatose mit einer hypertrophischen, anulären Pigmentcirrhose (3100 g).

Fall I (M. B. 4319/50, histopathologisches Institut der Universität Zürich, Prof. A. v. Albertini), Bruder von Fall 21. Der Patient ist ebenfalls Landwirt. Er erkrankt im Alter von 58 Jahren an Durchfällen und Bauchschmerzen. Wegen Verdachtes auf Hepatitis wird er in das *Kreisspital Männedorf* (Dr. P. F. Boesch) eingewiesen: Haut an den belichteten Stellen auffallend dunkel pigmentiert. Subicterus (Serumbilirubin 2,6 mg%), Temperatur bis 39°. Puls um 80–100/Min., regelmäßig. Blutdruck 165/95 mm Hg. Senkung 33/34 mm. Herz leicht nach links verbreitert. Leber stark vergrößert und derb. Milz nicht palpabel. Keine neurologischen Ausfälle. Rotes und weißes Blutbild o. B. Prothrombiningehalt, Blutungs- und Gerinnungszeit normal. Harnstoff und Diastase im Serum nicht erhöht. Nüchternblutzucker an der oberen Grenze der Norm (125 mg%). Cadmiumreaktion negativ, Takata leicht pathologisch. Im Urin Spuren von Eiweiß, aber kein Zucker. Wegen Verdachtes auf malignen Tumor in der Abdominalgegend Probelaparotomie, wobei eine Pigmentcirrhose festgestellt wird. Das histologische Präparat (Abb. 17b) zeigt eine *anuläre Pigmentcirrhose* wie beim Bruder. Nach der starken Hautpigmentierung zu schließen, muß es sich dabei um die Teilerscheinung einer allgemeinen Hämochromatose handeln. Bei einer Kontrolluntersuchung nach einem Jahr ist der Patient immer noch leicht ikterisch. Sonst hat sich sein Zustand nicht geändert.

19 unserer 34 Patienten sind nachgewiesenermaßen *chronische Alkoholiker*. Bei einzelnen handelt es sich nur um einen mäßigen, bei vielen aber um einen

schweren Alkoholismus. 4 Patienten negieren in glaubwürdiger Weise jeden Alkoholabusus. In den restlichen 11 Fällen fehlen entsprechende Angaben. Anamnestische Hinweise auf andere ätiologisch bedeutsame Faktoren sind in den Krankengeschichten nicht vorhanden.

Verschiedene *klinische Symptome* haben wir schon im Zusammenhang mit den Veränderungen einzelner Organe erwähnt. Das *Serumeisen* ist in 17 von 20 Fällen, in denen es bestimmt wurde, wenigstens zeitweise auf Werte zwischen 140 und 350 $\gamma\%$ erhöht. Nur bei 3 Beobachtungen ist es normal, in einem dieser Fälle wohl im Zusammenhang mit einer schweren infektiösen Komplikation. Ein *Diabetes mellitus* trat nur bei 12 der 34 Patienten klinisch in Erscheinung. Es handelt sich oft um eine schwere Zuckerkrankheit. Auffällig ist die große Zahl *hämatologischer Komplikationen*. 9 Patienten weisen Veränderungen im Sinne einer perniziösen Anämie auf. Es handelt sich dabei fast ausschließlich um Patienten mit unregelmäßiger und häufig auch atrophischer Lebercirrhose, eine Korrelation, auf die wir im Rahmen der pathogenetischen Betrachtungen noch einmal zurückkommen werden. Bei 10 weiteren Beobachtungen besteht eine mehr oder weniger ausgesprochene Makroplanie. *Sprueartige Symptome* sind nur bei 4 Patienten vorhanden, in einem Falle (Nr. 1) allerdings sehr ausgesprochen. Folgende Einzelsymptome verdienen noch Beachtung: In Fall 2 fiel bei der radiologischen Untersuchung der ganz besonders *röntgendichte Leberschatten* auf. Bei Patient Nr. 5 und 15 war die *Wassermannsche Reaktion* vorübergehend *positiv*, ohne daß klinisch Anhaltspunkte für eine Lues bestanden hätten. Die *Diastase* wurde in Blut und Urin mehrfach untersucht, zeigte aber nur bei Fall 26 in den letzten Krankheitstagen eine nennenswerte Erhöhung. Die *17-Ketosteroid-Ausscheidung* im Urin wurde bei 2 Patienten bestimmt. In beiden Fällen (Nr. 20 und 23) waren die Werte mit 3,2 und 1,9 mg im Tagesurin hochgradig erniedrigt. Diese Befunde entsprechen den Untersuchungsergebnissen von *Feder, Gitman* und *Hoffman* (47), *Justin, Besançon* und Mitarb. (94) u. a. Bemerkenswert ist auch die Feststellung von *Feder* und Mitarb. (47), daß die Östrogenausscheidung in einem ihrer Fälle nicht erhöht war, wird die Östrogenvermehrung wegen ungenügenden Östrogenabbaues in der kranken Leber doch immer wieder als Ursache der Hodenatrophie angeführt.

Besondere Verlaufsformen

Vor allem von französischen Autoren sind verschiedene Verlaufstypen charakterisiert worden, bei denen endokrine oder kardiale Symptome das Krankheitsbild beherrschen (Übersicht bei *Posternak* [140], *Ströder* [166], *Pariscenti* und Mitarb. [135]). In unserer Serie fehlen markante Symptome solcher Art. Sie sind wohl häufig vorhanden, treten aber nicht aus dem Rahmen der übrigen klinischen Erscheinungen. Dagegen stehen bei mehreren Beobachtungen, vorwiegend bei unseren weiblichen Patienten, *hämatologische Veränderungen* ganz im Vordergrund, so daß man sich bei einzelnen Fällen gelegentlich fragen muß, ob die Blutkrankheit eventuell nicht als

Folge, sondern als Ursache der Hämochromatose zu betrachten sei. Bei genauer Kontrolle zeigt sich aber in allen Fällen der gleiche Verlauf: Die Blutkrankheit verdeckt anfänglich den Grundprozeß weitgehend. Bei eingehender Untersuchung ist er aber schon in frühen Stadien erkennbar; er nimmt schließlich überhand und drängt häufig die Symptome von seiten des blutbildenden Systemes ganz in den Hintergrund.

Fall 1 (S. Nr. 649/41), Frau, 68 J. Die Patientin konsumiert regelmäßig reichlich Wein. Seit einigen Monaten leidet sie an zunehmender Schwäche und Zungenbrennen, seit 4 Wochen an Durchfällen. Wegen eines Ohnmachtsanfalles mit Kopfverletzung wird sie in schlechtem Allgemeinzustand in die *med. Universitätsklinik Zürich* (Prof. W. Löffler) eingewiesen: Dunkle Verfärbung der belichteten Hautabschnitte, sonst fahlgelbes Hautkolorit. Leichte Gelbfärbung der Skleren (Serumbilirubin 1,5 mg%), Atrophie von Fettgewebe und Muskulatur. Temperatur 36,5–40°. Arrhythmischer Puls von 100–150/Min. Senkung 64/85 mm. Blutdruck 115/70 mm Hg. Zungenschleimhaut atrophisch. Herz bds. leicht verbreitert. Ekg.: schwere Myokardschädigung bei tachykardem Vorhofflimmern. Low voltage. Derber Leberrand am Rippenbogen palpabel. Milz nicht zu tasten. Histaminrefraktäre Achylie. Blutbild und Sternalmark mit Zeichen einer perniziösen Anämie. Hgb. 25%, 0,9 Mill. Erythrocyten. F.I. 1,36. Reticulocyten 16⁰/₁₀₀. Leukopenie von 1400. Relative Lymphocytose von 57%. 5000 Thrombocyten. Quick 45%. Blutungszeit auf 8 Min. verlängert. Gerinnungszeit normal. Serumeiweiß 6,0%, Cholesterin 74 mg%, Kalzium 7,6 mg%. Takata negativ. Weltmann normal. Fettstühle. Urin ohne Zucker oder Eiweiß. Trotz dreimaliger Bluttransfusion (total 500 cm³) zunehmende hämorrhagische Diathese und Ödeme. Tod nach 4 Tagen.

Die Sektion zeigt an Sturzfolgen ein Hämatom über der Stirne und eine sub- und epidurale Blutung über der rechten Hemisphäre. Als Grundkrankheit ist eine allgemeine Hämochromatose mit anulärer Pigmentcirrhose der Leber (1590 g) zu betrachten. Die Milz ist portal gestaut (120 g). Ferner findet sich eine Zungenrandatrophie und teils regeneratisches, teils aber auch atrophisches Mark in den Röhrenknochen. Das Myokard ist herdförmig verfettet. Es handelt sich offenbar um eine symptomatische Sprue und perniziöse Anämie im Rahmen einer Hämochromatose.

Fall 7 (S. Nr. 1/48), Frau, 72 J. Die Patientin ist wahrscheinlich chronische Trinkerin. Zuverlässige Angaben sind in dieser Beziehung jedoch nicht zu erhalten. Seit einem Jahr bemerkt sie eine zunehmende Braunfärbung der lichtexponierten Hautabschnitte. Da sie zudem an zunehmender Müdigkeit und Adynamie leidet, wird sie schließlich mit der Verdachtsdiagnose eines *Morbus Addison* in die *med. Universitätsklinik Zürich* (Prof. W. Löffler) eingewiesen: Hochgradig kachektische und verwirrte Patientin. Intensive graubraune Pigmentierung der belichteten Hautteile. Keine Schleimhautpigmentierung. Starke Bartbehaarung. Kein Icterus, aber ausgesprochene hämorrhagische Diathese mit petechialen Hautblutungen. Temperatur bis 38,5°. Puls 90–100/Min., regelmäßig. Blutdruck 110/60 mm Hg. Senkung 78/85 mm. Nur geringe Atrophie der Zungenschleimhaut. Herz bds. verbreitert. Ekg.: Sinustachykardie, Myokardschädigung. Leberrand palpabel, derb. Milz anscheinend nicht vergrößert. Zeichen peripherer Neuritis, sonst keine wesentlichen neurologischen Symptome. In Blut und Knochenmark Anhaltspunkte für perniziöse Anämie. 28% Hgb. 1,0 Mill. Erythrocyten. F.I. 1,47. Reticulocyten 1/2⁰/₁₀₀. Leukopenie von 1200, davon 15% Stabkernige, 74% Segmentkernige, 10% Lymphocyten und 1% Monoocyten. 14 000 Thrombocyten. Quick auf 40% erniedrigt. Blutungszeit auf 7, Gerinnungszeit auf 17 Min. verlängert. Rumpel-Leede positiv. Serumeiweiß 5,1%. Rest-N 53,5 mg%. Bilirubin 1,7 mg%. Cholesterin 217 mg%, davon 68% Ester. Kalium, Chloride, Phosphate und alkalische Phosphatase normal. Calcium leicht erhöht (11,4 mg%), Alkalireserve leicht erniedrigt (42 Vol. %). Takata und Weltmann

pathologisch. Im Urin keine Porphyrine. Die Patientin stirbt nach 3 Tagen an zunehmender Kachexie.

Die *Sektion* deckt eine allgemeine Hämochromatose mit atrophischer Pigmentcirrhose der Leber (850 g), eher kleiner, aber portal gestauter und subakut entzündlich veränderter Milz und Oesophagusvaricen auf. Zungenränder und Magenschleimhaut sind atrophisch. Im Femur liegt rotes Mark. Das Herz ist klein, das Myokard braun atrophisch und verfettet. Ferner bestehen Zeichen einer hämorrhagischen Diathese und chronische Stauungsorgane mit Pleuraerguß und Ascites.

Fall 10 (S. Nr. 647/48), Frau, 69 J. Es handelt sich bei dieser Frau um eine notorische Trinkerin, die diesem Laster wenigstens seit 20 Jahren gefrönt hat. Sie leidet seit einigen Jahren an Beinvaricen und gelegentlichen Ödemen, in den letzten Monaten auch an Müdigkeit und Atemnot. Bei *Klinikeinweisung* (med. Universitätsklinik Zürich, Prof. W. Löffler) fällt eine schiefergraue und braune Verfärbung der belichteten Hautabschnitte, dagegen eine auffallende Blässe der restlichen Hautpartien auf. Die Skleren sind leicht gelb gefärbt. Temperatur septisch bis 39°. Puls unregelmäßig, 90–130/Min., Blutdruck 125/60 mm Hg. Senkung 79/83 mm. Zungenschleimhaut atrophisch mit kleinem Geschwür. Keine abnorme Pigmentierung, aber Blutungen in der Schleimhaut. Herz bds. stark vergrößert. Ekg.: Vorhofflimmern und Zeichen coronarer Durchblutungsstörung. Lungenstauung. Leber deutlich palpierbar, derb. Milz am Rippenbogen fühlbar. Keine wesentlichen neurologischen Ausfallserscheinungen. In Blut und Sternalmark Anhaltspunkte für perniciose Anämie. Hgb. 20%, 0,8 Mill. Erythrocyten. F.I. 1,25. Reticulocyten 9,5⁰/₁₀₀. Normale Resistenz. Leukopenie von 2600. Übersegmentation. Relative Verteilung o. B. 9000 Thrombocyten. Quick zwischen 20 und 70% schwankend. Serumeiweiß 6,6%. Bilirubin leicht erhöht (1,7 mg%). Kalium, Calcium und alkalische Phosphatase normal. Phosphate an unterer Grenze der Norm. Serumeisen auf 225 γ% erhöht. Kephalin-Cholesterin-, Weltmann- und Cadmium-Reaktion pathologisch. Urin ohne Zucker und Eiweiß. Die Patientin stirbt nach 4 Tagen an Lungenödem.

Sektionsbefund: Allgemeine Hämochromatose mit anulärer Pigmentcirrhose der Leber (1310 g) und portaler Stauungsmilz. Zungenatrophie. Rotes Mark in den Röhrenknochen. Herzerweiterung und Lungenödem. Pseudolobuläre hypostatische Pneumonie. Verkalkte grobkörnige tuberkulöse Lungenstreuung. Verkalkter tuberkulöser Bifurkationslymphknoten. Hydronephrose bei ventilartigem Ureterabgang. Pachymeningosis haemorrhagica interna.

Fall 16 (S. Nr. 102/50), Frau, 64 J. Die Patientin leidet seit 20 Jahren an einem Status varicosus der Unterschenkel mit Geschwüren. Seit 2 Monaten klagt sie über Müdigkeit und Gewichtsverlust und wird schließlich in hochfebrilem Zustand in das *Spital* eingewiesen (med. Abteilung der Schweiz. Pflegerinnenschule Zürich, Fräulein Dr. G. Birnstiel): Auffällige Braunfärbung der belichteten Hautabschnitte. Status varicosus der Unterschenkel. Skleren leicht gelblich. Temperatur bis 40°. Puls unregelmäßig, 90–130/Min. Blutdruck 110/50–135/75 mm Hg. Senkung 83/86 mm. Zungenschleimhaut atrophisch. Herz bds. vergrößert. Ekg.: Vorhofflimmern. Leichte Lungenstauung. Leber und Milz anscheinend nicht vergrößert. Mageninhalt sauer. Keine wesentlichen neurologischen Ausfälle. In Blut und Knochenmark Bild einer atypischen pernicioßen Anämie. Hgb. 36%, 1,3 Mill. Erythrocyten. F.I. 1,44. 22⁰/₁₀₀ Reticulocyten. 4100 Leukocyten mit Übersegmentierung. Relative Lymphopenie von 8%. 12 000 Thrombocyten. Quick 80%. Blutungszeit stark verlängert auf 11 Min. Gerinnungszeit normal. Serumeiweiß 5,4%. Rest-N und Chloride normal. Bilirubin anfänglich 1,2 mg%, terminal auf 7,5 mg% erhöht. Serumeisen 90 γ%. Takata angedeutet pathologisch. Cadmiumreaktion positiv. Im Urin Spuren von Eiweiß, kein Zucker. Stuhl flüssig, mit ziemlich reichlich Fettsubstanzen. Nach anfänglicher Besserung und Vorübergehendem Ansprechen auf die Therapie, unter anderem auch Bluttransfusionen, stirbt die Patientin 1½ Monate später an zunehmender hämorrhagischer Diathese und Herzinsuffizienz.

Sektionsbefund: Allgemeine Hämochromatose mit anulärer Pigmentcirrhose der Leber (1160 g). Milz portal gestaut, aber klein. Atrophie der Zungenschleimhaut. Magenerosion. Hämorrhagische Diathese mit ausgedehnten Blutungen in zahlreichen Organen. Pankreasfettgewebsnekrosen. Herzerweiterung und Verfettung des Myokards. Chronische Stauungsorgane. Pleuraergüsse und Ascites. Doppelureter links. Pyelonephritische Nierennarben. Sooroesophagitis.

Wir schließen uns der Auffassung der Kliniker an, daß es sich in diesen 4 Fällen um eine primäre Lebererkrankung mit sekundärer, etwas atypischer perniziöser Anämie handelt (*Koszewski* [100]). Auch bei einer weiteren Patientin scheint eine ähnliche Komplikation vorzuliegen, allerdings nur eine ausgesprochene makroplane Anämie, da die Patientin einem interkurrenten Lungenleiden relativ früh erlag:

Fall 8 (S. Nr. 120/48), Frau, 65 J. Die 65jährige chronische Alkoholikerin wird wegen einer Lungenerkrankung in die *med. Universitätsklinik* (Prof. W. Löffler) eingewiesen. Eine besondere Hautverfärbung ist nicht zu sehen. Dagegen ist die Schleimhaut der linken Wange leicht pigmentiert. Temperatur bis 39°. Puls regelmäßig, 80–100/Min. Blutdruck 130/80 mm Hg. Senkung 63/66 mm. Herz bds. leicht vergrößert. Ekg.: Myokardschädigung, Sinusrhythmus. Ausgedehnter infiltrativer Lungenprozeß bds. Leber vergrößert. Milz nicht palpabel. Blutbild: makroplane Anämie. Hgb. 56%. 1,96 Mill. Erythrocyten. F.I. 1,44. Resistenz o.B. Leukocytose von 16 000 mit toxischer Granulierung der Leukocyten. Serumbilirubin leicht erhöht auf 2,2 mg%. Rest-N normal. Serumeisen 120 γ%. Weltmann verbreitert. 4 Tage nach Klinikeintritt stirbt die Patientin.

Sektionsbefund: Chronische Lungentuberkulose mit akutem Schub. Miliare Streuherde in Milz und Leber. Tuberkulöse Dünndarmgeschwüre. Allgemeine Hämochromatose mit anulärer Pigmentcirrhose der Leber (1000 g) und portal gestauter, aber kleiner Milz. Rotes Mark im Femur. Herzerweiterung und chronische Stauungsorgane. Ostitis deformans Paget, besonders des Schädeldaches und Osteoporose.

Bei der letzten Frau unserer Serie (Fall 34, s. Seite 61) fehlen Anhaltspunkte für ein derartiges Geschehen. Die Patientin konnte allerdings klinisch nicht eingehend untersucht werden.

Diese besondere Verlaufsform der Erkrankung stellt kein Privileg der Frauen dar. Auch bei drei unserer männlichen Patienten liegen ganz ähnliche Verhältnisse vor. Bei Patient Nr. 33, dessen Krankheitsgeschichte wir schon Seite 26 geschildert haben, beherrschten die Symptome der perniziösen Anämie das Krankheitsbild während der ersten Krankheitsjahre weitgehend. Aber auch hier war schon zu Beginn des Leidens eine Lebervergrößerung, wenig später auch eine auffallende Braunpigmentierung der Haut gefunden worden. Schließlich trat ein Diabetes mellitus klinisch ganz in den Vordergrund. Einen ähnlichen Verlauf zeigt Patient Nr. 24.

Fall 24 (S. Nr. 1573/50), Mann, 74 J. Im Alter von 64 Jahren stellt man bei dem chronischen Alkoholiker und Bierfuhrmann anlässlich der Behandlung einer Verletzung zufällig eine perniziöse Anämie fest und weist ihn zur Abklärung in die *med. Universitätsklinik Zürich* ein (Prof. W. Löffler). Eine besondere Pigmentierung ist abgesehen von einem Subieterus nicht erkennbar. Die Conjunctiven sind gelblich gefärbt. Temperatur afebril. Puls 70–90/Min., regelmäßig. Blutdruck 120/70 mm Hg. Senkung 91/92 mm. Zungenschleimhaut atrophisch. Herz leicht nach links vergrößert. Ekg.: Sinusrhythmus und Myokardschädigung. Meteorismus. Leber und Milz anscheinend o. B. Galaktoseprobe und Glukosebelastung normal. Magensaft

anacid. Keine neurologischen Ausfallsymptome. Blutbild einer perniziösen Anämie: Hgb. 14%, 0,47 Mill. Erythrocyten. F.I. 1,67. 21,5%₁₀₀ Reticulocyten. 4300 Leukocyten mit relativer Lymphopenie von 12,5%. 1200 Thrombocyten. Serumeiweiß 6,1%. Bilirubin leicht erhöht (2,4 mg%). Serumeisen anfänglich 111 γ%. Takata und Weltmann o. B. Urin ohne Zucker und Eiweiß. Der Patient wird mit vereinzelt Bluttransfusionen und Leberpräparaten behandelt. Er erholt sich gut.

2 Jahre später wird die Lebercirrhose festgestellt. Die Leber ist derb. Serumeisen 145 γ%. Takata stark pathologisch. Nach 5 Jahren sind die Achillessehnenreflexe kaum mehr auslösbar. Urin zucker- und eiweißfrei. Weltmann und Takata pathologisch. 8 Jahre nach erstmaliger Diagnose der perniziösen Anämie wird eine schmutzig-braune Pigmentierung der belichteten Hautabschnitte und eine deutliche Abdominalglatze konstatiert. Zudem besteht ein Ascites. Das Serumeisen ist auf 140 γ% erhöht. Kephalin-Cholesterin-, Weltmann- und Cadmium-Reaktion pathologisch. Rest-N, Phosphate und alkalische Phosphatase normal. Bilirubin 1,4 mg%. Quick 50%. Der Patient stirbt schließlich im Alter von 74 Jahren, 10 Jahre nach der ersten klinischen Untersuchung, an zunehmender Herzinsuffizienz.

Sektionsbefund. Allgemeine Hämochromatose mit anulärer Pigmentcirrhose der Leber (1170 g) und portaler Stauungsmilz. Geringe Atrophie der Zungenschleimhaut. Herzerweiterung mit chronischen Stauungsorganen und Ödemen. Grobfleckige Myokardfibrose. Mäßige Coronarsklerose. Alte Mitral-, Aorten- und Tricuspidal-endocarditis. Hypostatische Pneumonie bds. und käsige tuberkulöse Streuung im linken Unterlappen. Adenomatöses Prostatakarzinom als Zufallsbefund. Osteoporose und Osteomalacie. Fehlen des linken, Atrophie des rechten Hodens.

Ohne Kenntnis von Fall 33 wäre man geneigt, bei diesem Patienten eine primäre perniziöse Anämie mit sekundärer Hämochromatose anzunehmen. Es steht wohl außer Zweifel, daß auch dieser Fall den Formen symptomatischer perniziöser Anämie bei Lebercirrhose, d. h. bei Pigmentcirrhose im Rahmen einer allgemeinen Hämochromatose zuzurechnen ist. Die Lebercirrhose war zwei Jahre nach Manifestwerden der perniziösen Anämie bereits deutlich ausgebildet. Es ist kaum anzunehmen, daß sie sich im Laufe dieser beiden Jahre entwickelt hat. Sie wurde bei der ersten Kontrolle anscheinend nur nicht beachtet. Schließlich zeigt noch ein dritter Patient (Nr. 26) ein ganz ähnliches klinisches Bild:

Fall 26 (S. Nr. 262/51), Mann, 59 J. Der Patient konsumierte früher reichlich Alkohol. In den letzten Jahren leidet er an Schluckbeschwerden, Zungenbrennen und Parästhesien in den Fingern. Wegen unklarer Magendarmblutungen wird er mehrfach klinisch untersucht und schließlich der *med. Universitätsklinik Zürich* (Prof. W. Löffler) zugewiesen: wachsartige, strohgelbe Hautfarbe mit ikterischen Skleren. Temperatur schwankend zwischen 36 und 40°. Puls regelmäßig, 80–100/Min. Blutdruck 90/50–100/70 mm Hg. Senkung 84/85 mm. Zungenschleimhaut atrophisch mit Geschwüren. Herz leicht vergrößert. Ekg.: schwerer Myokardschaden mit supra-ventrikulären Extrasystolen. Leber vergrößert. Milz am Rippenbogen palpierbar. Pararectalfistel. Keine neurologischen Ausfälle. In Blut und Sternalmark Anhaltspunkte für Perniciosa. Hgb. 19%, 0,7 Mill. Erythrocyten. F.I. 1,36 mit ausgesprochener Makroplanie. 2200 Leukocyten mit normaler prozentualer Verteilung. 17 000 Thrombocyten. Rumpel-Leede positiv. Quick 60%. Blutungszeit auf 12 Minuten verlängert. Gerinnung und Retraktion normal. Serumeiweiß 6,2–5,6%. Rest-N bis 62 mg%, Bilirubin bis 2,3 mg% und Serumeisen bis 230 γ% erhöht. Calcium 8,9 mg%. Alkalireserve, Chloride, Phosphate und alkalische Phosphatase normal. Cadmiumreaktion pathologisch. Weltmann an der Grenze der Norm. Kein Zucker im Urin. Diastase terminal auf 512 W.E. ansteigend. Stuhl breiig. Der Patient stirbt 6 Tage nach Klinikeinweisung an einer Blutung aus Oesophagusvaricen.

Sektionsbefund: Allgemeine Hämochromatose mit anulärer Pigmentcirrhose der Leber (1270 g) und portal gestauter und entzündlicher geschweller Milz (330 g). Oesophagusvaricen. Schwere Atrophie der Zungen- und Magenschleimhaut. Zungengeschwüre. Herzerweiterung, Myokardverfettung.

Man wird uns vielleicht vorhalten, derartige Fälle hätten mit Hämochromatose gar nichts zu tun, da es sich um Patienten mit banaler Lebercirrhose, symptomatischer perniziöser Anämie und entsprechend massiver Häm siderose der Organe handeln könnte, wobei die Häm siderose der cirrhotischen Leber eine Pigmentcirrhose vortäusche. Es ist tatsächlich auffällig, daß fast alle diese Patienten eher kleine, atrophische Lebern besitzen und daß nur einer dieser Fälle (Nr. 33) einen Diabetes mellitus aufweist. Abgesehen von diesen Befunden erfüllen die Kranken aber alle diagnostischen Kriterien für eine Hämochromatose mit Lebercirrhose und typischer Pigmentverteilung, ja auch mit der klassischen Häm siderose der distalen gewundenen Harnkanälchen der Niere (*Walthard* [183]).

Eine weitere klinische Sonderform unserer Serie stellen die Fälle mit *ausgesprochenen Knochenveränderungen* dar. So besteht im oben beschriebenen Fall 24 eine deutliche *Osteomalacie*, die klinisch bei dem terminal sehr schweren Krankheitsbild nicht besonders in Erscheinung trat. Ob es sich bei der Beobachtung von *Lemieux*, *Perron* und *Nadeau* (107) tatsächlich um ein Milkman-Debray-Looser-Syndrom bei schwerer Osteomalacie oder nur um eine schwere *Osteoporose* mit gewöhnlichen Frakturen handelt, geht aus ihren Beschreibungen nicht eindeutig hervor (s. Seite 55). Eine leichte Osteoporose gehört, wie bereits beschrieben, fast obligat zum Bilde der Hämochromatose. Daneben können die Erscheinungen von seiten der Osteoporose das Krankheitsbild aber auch vollkommen beherrschen (Fall 13, Seite 53), wobei die Ursache der übermäßigen Knochenatrophie vorläufig noch unklar bleibt. Zwei weitere Fälle weisen schließlich eine *Ostitis deformans Paget* auf.

Zu den Sonderformen in weiterem Sinne sind auch bestimmte Zusatzinfektionen zu rechnen, wobei wir in erster Linie an die *Pseudotuberkulose* denken. Die Auffassung *Schmorls* (155), daß der Pseudotuberkulose ätiologische Bedeutung für die Hämochromatose zukomme, dürfte seit den Arbeiten *Umlaufts* (177b), der die Pseudotuberkulose nur als Zusatzinfektion betrachtet, wohl von keinem Untersucher mehr geteilt werden. Ein Zusammenhang zwischen Pseudotuberkulose und Hämochromatose, oder doch wenigstens einer Pigmentcirrhose, ist trotzdem nicht ganz von der Hand zu weisen (v. *Meyenburg* und *Grumbach* [120]). In unserem Material figurieren keine derartigen Fälle. In der gleichen Beobachtungszeit ist aber der von v. *Meyenburg* und *Grumbach* (120) publizierte Fall seziert worden, der nach der Pigmentverteilung allerdings nur als Grenzfall einer Hämochromatose zu betrachten ist und bei dem es sich nicht um eine eigentliche Pseudotuberkulose, sondern um eine Infektion mit *B. Morgani* Nr. 1 handelte. Eine weitere Beobachtung einer eigentlichen Pseudotuberkulose sei kurz angeführt:

Fall II (S. Nr. 1308/48), Mann, 60 J. Mit 11 Jahren soll der Patient einen Schädelbruch erlitten und mit 19 eine schwere Lungenentzündung durchgemacht haben. Er ist chronischer Alkoholiker. Wegen eines 3 Wochen dauernden unklaren Fieberzustandes wird er schließlich in die *med. Abteilung des Krankenhauses Neumünster* (Prof. W. v. Wyss) eingewiesen: Pyknischer Mann mit septischen Temperaturen bis 40°. Puls 100–130/Min. Blutdruck 110/70 mm Hg. Senkung 25 mm. Leichter Icterus, sonst keine besondere Pigmentierung. Keine Abdominalglatze. Herz und Lungen o. B. Abdomen aufgetrieben. Leber 2 Querfinger unter dem Rippenbogen palpabel, derb und schmerzhaft. Milz anscheinend nicht vergrößert. Keine neurologischen Ausfallsymptome. Rotes Blutbild o. B. 12 000 Leukocyten mit 48% Stabkernigen und toxischer Granulierung. Leukocytenanstieg auf 33 000. Serumbilirubin 5,9 mg%. Cadmiumreaktion pathologisch. Im Urin Eiweiß, kein Zucker. Blut-, Urin- und Stuhlkulturen o. B. Der Patient stirbt nach 7 Tagen an einem septischen Zustand.

Sektionsbefund: Großknotige Pseudotuberkulose der Leber (Erreger: Pasteurella pseudotuberculosis rodentium Gruppe VI). Pigmentcirrhose der Leber. Icterus. Akut entzündliche Milzschwellung. Vereinzelte kleine, narbig ausgeheilte Magenschleimhautgeschwüre. Braune Myokardatrophie. Endokarditische Narbe an den Aortenklappen. Subepikardiale Blutungen. Lungenödem und hypostatische Pneumonie.

In einem weiteren Falle von isolierter Pigmentcirrhose, dessen Schnitte leider nicht mehr zur Verfügung stehen, ist die Krankheit durch eine *Aktinomykose* kompliziert:

Fall III (S. Nr. 1353/46), Mann, 36 J. Der Vater soll an einem Leberkarzinom und ein Bruder an einer Leberkrankheit gestorben sein. Ein zweiter Bruder sei ebenfalls leberleidend. Mit 20 Jahren macht der Patient eine Gelbsucht durch. Mit 33 Jahren wird erstmals eine Lebervergrößerung festgestellt und 1 Jahr später eine Dunkelfärbung der Haut. Im gleichen Jahr treten die ersten Zeichen einer bakteriologisch verifizierten Lungen- und Pleuraaktinomykose auf, weswegen der Patient in den folgenden Jahren wiederholt in der *chir. Universitätsklinik* (Prof. A. Brunner) und in der *med. Universitätsklinik* (Prof. W. Löffler) hospitalisiert wird. Die Leber ist deutlich vergrößert. Der Nüchternblutzucker ist normal, die Stauische Glukosebelastung zeigt einen angedeutet diabetischen Kurvenverlauf. In den folgenden Jahren wird jedoch nie ein Diabetes manifest. Ein excidiertes Hautstück weist nur eine Melaninvermehrung, aber keine Eisenpigmentierung auf. Verschiedene medikamentöse Therapieversuche und Behandlung mit Röntgenstrahlen, Schwartenresektion, Rippenresektion, Thorakoplastik und schließlich Lobektomie. Der Patient stirbt im Alter von 44 Jahren.

Sektionsbefund: Zeichen einer aktiven Aktinomykose fehlen. Es besteht eine interinsuläre bis anuläre Pigmentcirrhose der Leber. Auch hier sind keine Anhaltspunkte für eine eigentliche Hämochromatose vorhanden. Es handelt sich also höchstens um einen Grenzfall.

Grenzfälle

Entsprechend der Seite 14 gegebenen Definition der Hämochromatose sind zwei Grenzgruppen möglich: *Fälle mit deutlicher Pigmentierung, aber fehlender oder nur angedeuteter Cirrhose, die sich im Sinne einer Hämochromatose zu entwickeln scheinen, und Beobachtungen mit ausgeprägter Cirrhose, aber unvollkommener Pigmentierung.* Mit der ersten Gruppe berühren wir das ganze Gebiet der Transfusionssiderose und der sogenannten exogenen Hämochromatose, mit der zweiten Frage das der symptomatischen Hämochromatose im Rahmen der Lebercirrhose.

Über eigene, der *ersten Gruppe* zuzurechnende Beobachtungen verfügen wir nicht. Dank dem Entgegenkommen von Herrn Dr. A. Aufdermauer konnten wir jedoch Schnitte eines einschlägigen Falles prüfen:

Fall IV (S. Nr. 73/52, path. Institut des Kantonsspitals Luzern, Dr. A. Aufdermauer), Mann, 29 J.³ Ein älterer Bruder starb mit 26 Jahren an einer gleichartigen Panhämozytopenie. Bei dem Patienten selbst tritt die Krankheit im Alter von 20 Jahren auf und befällt alle 3 Zellsysteme. Frühzeitig entwickelt sich eine ausgesprochene hämorrhagische Diathese. Auffällig ist ferner eine starke Hautpigmentierung wie bei Hämochromatose. Mit 22 Jahren Milzexstirpation. Anschließend längere Remission. Mit 25 Jahren jedoch erneute Verschlimmerung. Mit 28 Jahren wird der Patient zu einer Cortisonbehandlung in das *Kinderspital Zürich* (Prof. G. Fanconi) eingewiesen. Bis zu diesem Zeitpunkt hat er bereits 242 Bluttransfusionen, meist je 500 cm³, erhalten. Auch hier fällt die rauchgraue Pigmentierung vor allem an Händen, Unterschenkeln und Genitale auf. In einem excidierten Hautstück Hämosiderin und Ceroid nachweisbar. Petechiale Hautblutungen. Dürrtäge, aber männliche Behaarung. Gynäkomastie. Puls und Blutdruck der Anämie entsprechend. Herz nicht vergrößert. Leber dagegen groß. Osteoporose mäßigen Grades. Hoden klein, biotisch unterentwickelt mit deutlich reduzierter Spermiogenese, spärlich Leydig-Zellen und ausgesprochener Hämosiderose. Keine neurologischen Ausfälle. Der hämatologische Befund einer Panhämozytopenie wird bestätigt. An roten Blutkörperchen finden sich anscheinend fast nur Spendererythrocyten. 2500 Leukocyten. 42 000 Thrombocyten. Sternalmark zellarm, mit Vermehrung lymphoider Zellen. Serumeisen auf 275 $\gamma\%$ erhöht. Serumbilirubin 0,9%. Rumpel-Leede positiv. Blutungszeit stark verlängert, aufgehobene Retraktion bei normaler Gerinnungs- und Prothrombinzeit. Galaktosebelastung normal. Glukosebelastung mit starkem Anstieg des Blutzuckers, aber normalem Staub-Effekt. Ketosteroide im Urin 4,3–19,9 mg pro Tag. Der Patient spricht auf die Cortisonkur sehr schlecht an und muß weiter mit Transfusionen behandelt werden. Anscheinend hat er früher mehrfach gruppenungleiches Blut erhalten, da er ursprünglich nicht als A, sondern als AB getestet worden war. Nach der Spitalentlassung wieder rasche Verschlechterung des Befindens. Der Patient stirbt schließlich im Alter von 29 Jahren. Die genaue Zahl der verabreichten Transfusionen ist uns nicht bekannt. Sie liegt aber sicher über 250.

Sektionsbefund (Dr. M. Aufdermauer): Chronische Panhämozytopenie, schwere hämorrhagische Diathese. Bild einer allgemeinen Hämochromatose mit massiver Hämosiderose aller Organe. Die Leber wiegt 2030 g. Sie zeigt eine insuläre bis interinsuläre Cirrhose.

Da das zweite Pigment fehlt, müssen wir diese Beobachtung nach unserer Definition in die Gruppe der Grenzfälle einreihen. Es steht aber außer Zweifel, daß dieser Fall enge Berührungspunkte mit einer eigentlichen Hämochromatose aufweist. Unsere Auffassung über die pathogenetische Bedeutung derartiger Fälle haben wir schon in der Literaturübersicht bei Behandlung der sogenannten Transfusionssiderosen geäußert. Wir dürfen die Hämochromatose nicht einfach auf die übermäßige Eisenzufuhr durch die Bluttransfusionen zurückführen, transfundiert man doch nicht nur Eisen, sondern vor allem auch Eiweißkörper. Dazu hat der Patient anscheinend mehrmals gruppenungleiches Blut erhalten. Schließlich muß auch die schwere Grundkrankheit berücksichtigt werden. Derartige Fälle verdienen

³ Wir verzichten auf eine ausführliche Darstellung der Befunde, besonders auch der hämatologischen Untersuchungen, da der Fall an anderen Stellen eine eingehende klinische und autopsische Würdigung erfahren wird.

große Beachtung; sie sind aber selten und fallen vollkommen aus dem Rahmen der üblichen Hämochromatose. Aus ihnen können jedenfalls keine allgemeingültigen Schlüsse auf die Pathogenese der Hämochromatose gezogen werden.

Die *zweite Gruppe der Grenzfälle* betrifft solche Beobachtungen, bei denen die Lebercirrhose wohl vorhanden ist, die Pigmentierung aber die Leber nicht überschreitet oder nur aus Hämosiderin besteht. Fälle mit ausschließlicher Ceroidpigmentierung – und solche kommen vor: wir sahen eine derartige Pigmentierung bei einer Frau mit cholangitischer Cirrhose – gehören nicht in den Rahmen der Hämochromatose, stellt doch die Hämosiderose eine Grundbedingung für ihre Diagnose dar. Die nicht allzu seltenen isolierten Pigmenteirrhosen, als Beispiele seien Fall II und III zitiert, können möglicherweise Frühfällen von Hämochromatose entsprechen. Wir sehen es ihnen aber nicht an, ob sich die Krankheit in Richtung einer allgemeinen Hämochromatose weiterentwickelt hätte. Entscheidende Einblicke könnten hier klinische Frühdiagnose mittels Leberbiopsie und nachfolgende Kontrolle des Verlaufes vermitteln. Derartige Untersuchungen würden aus pathogenetischen Gründen größere Beachtung verdienen. Wohin gehören aber Fälle, bei denen die Hämosiderose nicht nur die cirrhotische Leber, sondern auch andere Organe betrifft, bei denen das zweite Pigment aber in der Leber fehlt? Als Beispiel diene folgende Beobachtung:

Fall V (S. Nr. 1591/49), Mann, 45 J. Der Patient, ein schwerer chronischer Alkoholiker, macht seit einem Jahr verschiedene ikterische Schübe durch und wird schließlich in einem beginnenden hepatischen Coma in die *med. Universitätsklinik* (Prof. W. Löffler) eingewiesen: Kräftig gebauter Mann, allgemeiner Icterus. Keine besondere Pigmentierung. Anasarca. Temperatur bis 39,8°. Puls 100/Min., regelmäßig. Blutdruck 180/110 mm Hg. Senkung 59/63 mm. Herz bds. vergrößert. Ekg.: Sinustachykardie, Myokardschädigung. Lungenstauung. Ascites. Leber und Milz nicht palpabel. Keine neurologischen Ausfälle. Hgb. 76%, 3,0 Mill. Erythrocyten. F.I. 1,27. 18 000 Leukocyten. 80 000 Thrombocyten. Quick 25%. Serumbilirubin 6,7 mg%. Kephalin-Cholesterin- und Weltmann-Reaktion pathologisch. Im Urin Eiweiß, aber kein Zucker. Der Patient stirbt nach einem Tage im hepatischen Coma.

Sektionsbefund: Anuläre Pigmenteirrhose der Leber. Allgemeiner Icterus. Ascites. Portale Stauungsmilz mit Hämosiderose. Hämosiderose von Pankreas, Myokard, Nieren, portalen und parapancreatischen Lymphknoten. Ceroidpigment in der Dünndarmmuskulatur. Herzerweiterung. Chronische Stauungsorgane. Mäßige allgemeine Arteriosklerose. Hämorrhagische Magenerosion. Hodenatrophie (16 g). Geringgradige Osteoporose.

Haben wir ein Recht, derartige Fälle nur wegen des Fehlens des zweiten Pigmentes in der Leber selbst nicht als Hämochromatose zu bezeichnen, wo sie doch sonst in jeder Beziehung den übrigen Beobachtungen unserer Untersuchungsserie entsprechen? Amerikanische Autoren würden derartige Beobachtungen ohne weiteres der Hämochromatose zurechnen. Ein ähnliches Beispiel zeigt Fall VI:

Fall VI (S. Nr. 362/50), Mann, 58 J. Wesentlicher Alkoholabusus wird negiert. Im Alter von 57 Jahren erstmals Gelbfärbung und Zunahme des Bauchumfanges bemerkt. *Spitaleinweisung* (med. Universitätsklinik, Prof. W. Löffler): Pyknischer

Mann. Gelbgraue Hautfarbe. Icterus. Behaarung unauffällig. Temperatur afebril. Puls 90/Min., regelmäßig. Blutdruck 140/180 mm Hg. Senkung 28/45 mm. Herz nicht vergrößert. Ekg.: Sinusrhythmus, pathologischer Linkstyp. Ascites. Leber und Milz nicht palpabel. Keine neurologischen Ausfälle. Hgb. 90%. 4,1 Mill. Erythrocyten. F.I. 1,12. Makroplanie. 4800 Leukocyten. Verteilung o. B. Kephalin-Cholesterin-, Weltmann- und Cadmium-Reaktion pathologisch. Quick auch nach Synkavit 40%. Alkalische Phosphatase erhöht (7,9 B.E.). Serumeisen 185 γ %. Übrige Serumwerte o. B. Urin mit Bilirubin, aber ohne Zucker und Eiweiß. Diastase leicht erhöht. Mehrfache Ascitespunktionen. Serumbilirubin auf 5,1 mg% ansteigend. Der Patient stirbt schließlich in einem komatösen Zustand.

Sektionsbefund: Pigmentcirrhose von Leber (1750 g) und Pankreas. Geringe Hämosiderose von Milz, parapancreatischen Lymphknoten, Myokard, Nieren und Nebennieren. Oesophagusvaricen mit Blutung. Icterus. Ascites. Portale Stauungsmilz. Exzentrische Hypertrophie des linken, gewöhnliche Erweiterung des rechten Herzens. Chronische Stauungsorgane. Ödeme. Geringe allgemeine Arteriosklerose.

Die Hämosiderose ist noch bescheidener als in Fall V. Ceroid fehlt praktisch vollkommen. Nur in ganz vereinzelt Leberzellen sind Spuren zu sehen. Derartige Beispiele ließen sich in größerer Zahl anführen. Es finden sich tatsächlich alle Übergänge von banalen Cirrhosen bis zu eigentlicher Hämochromatose. Wir kommen damit auf eine früher von verschiedenen Untersuchern geäußerte Ansicht zurück, daß zwischen beiden Zuständen keine scharfe Grenze bestehe (s. bei *Sheldon* [162]), eine Auffassung, die in neuerer Zeit wieder von *Herbut* und *Tamaki* (81) und von *Roth*, *Jasiński* und *v. Bidder* (147) vertreten wird. Trotz des Vorkommens fließender Übergänge zu banalen Cirrhosen möchten wir die Existenz der Hämochromatose und die Berechtigung ihres Begriffes nicht in Frage stellen. Wir halten daher an unserer alten Abgrenzung fest und trennen zwischen eigentlichen Hämochromatosen und Grenzfällen, ohne damit allerdings einen prinzipiellen Unterschied zwischen beiden Gruppen machen zu wollen.

Schlußbetrachtung

Diagnose: Die Hämochromatose äußert sich pathologisch-anatomisch in einer Lebercirrhose mit einer auch zahlreiche andere Organe befallenden Doppelpigmentierung. Beobachtungen ohne Cirrhose sind nicht als Hämochromatose zu bezeichnen. Bei isoliertem Befall der Leber spricht man von einer Pigmentcirrhose. Eine Hämochromatose ist erst dann anzunehmen, wenn die Pigmentierung die Lebergrenzen überschreitet und mindestens Pankreas und regionäre Lymphknoten, meist gleichzeitig aber auch schon andere Organe betrifft. Für die Benennung der Doppelpigmentierung allein ist der Begriff einer hämochromatotischen Pigmentierung zu vermeiden. Zwar hat ihn *von Recklinghausen* (141) ursprünglich zu diesem Zwecke geprägt. Er sollte aber heute nur noch in Zusammenhang mit dem eigentlichen, jetzt in zahlreichen Sprachen Hämochromatose genannten Krankheitsbild verwendet werden.

Die Pigmentierung mit Hämosiderin und Ceroid oder Hämofuscine kann verschieden intensiv sein. Wir nehmen eine eigentliche Hämochromatose

aber nur dann an, wenn auch das zweite Pigment vorhanden ist. Bei reiner Hämosiderinablagerung spricht man von einer Hämosiderose. Wir sind uns allerdings bewußt, daß fließende Übergänge zu den von uns als Grenzfälle taxierten Beobachtungen ohne Ceroid- oder Hämo-fuscin bestehen, zu denen auch Fälle nach multiplen Bluttransfusionen mit cirrhotischen Veränderungen ohne zweites Pigment zu rechnen sind. Übergangsfälle zu Beobachtungen mit isolierter Pigmentcirrhose oder banaler Laennec'scher Lebercirrhose sind aus pathogenetischen Gründen wichtig, sollten aber nicht als Hämochromatose, sondern ebenfalls höchstens als Grenzfälle bezeichnet werden.

Das Gesamtbild der Hämochromatose ist charakteristisch. Die Veränderungen der einzelnen Organe sind jedoch größtenteils unspezifisch. Ob Hämosiderineinschlüsse in Lymphocyten und Plasmazellen (*Koszewski* [99, 100]) und in den Mittelstücken der Nierentubuli (*Walther* [183]) eine eindeutige Ausnahme von dieser Regel machen, kann erst nach weiteren vergleichenden Untersuchungen entschieden werden. Ausschließlich für Hämochromatose typische Leberveränderungen fehlen. Aus einer Pigmentcirrhose, auch wenn die Diagnose durch Leberbiopsie bestätigt worden ist, darf deshalb unseres Erachtens erst dann auf eine allgemeine Hämochromatose geschlossen werden, wenn sich typische Komplikationen einstellen oder der Beweis einer die Leber überschreitenden Pigmentierung erbracht wird. Andererseits muß der positive Hämosiderinnachweis in verschiedenen Geweben, Organen, Körperflüssigkeiten und Sekreten, wie er zahlreichen diagnostischen Methoden zugrunde liegt, durch die Diagnose einer Pigmentcirrhose ergänzt werden, bevor eine allgemeine Hämochromatose angenommen werden darf. Bei derartigen Untersuchungen ist die Tatsache zu berücksichtigen, daß das Pigment nicht gleichmäßig, sondern an gewissen Prädispositionsstellen abgelagert wird. So findet man das Eisen in der Haut besonders in Nachbarschaft von Schweißdrüsen und Talgdrüsen sowie Haarbälgen oder in Schweißdrüsen selbst. Da die Braunfärbung vor allem auf einer Melanin- und nicht auf einer Eisenpigmentierung beruht, sollten Probeexcisionen nicht an besonders pigmentierten Stellen, sondern an Orten großen Eisenreichtums, wie z. B. der Achselhöhlengegend, vorgenommen werden.

Pathologie: Eine Lebercirrhose ist unbedingte Voraussetzung für die Annahme einer Hämochromatose. Die Cirrhose tritt häufig in hypertrophischer Form auf – in unserem Material dabei mit einem besonders gleichmäßigen, ruhigen Bild – kann aber auch atrophisch und dann meist unregelmäßig sein. Die Frauen unserer Serie weisen fast ausschließlich diesen letzteren Typ auf, der allerdings auch bei Männern zur Beobachtung gelangen kann. Bei Patienten mit Komplikationen von seiten des hämatopoetischen Systems scheint er besonders häufig zu sein. Die bekannte Tatsache einer besonderen Anfälligkeit für primäre Leberkarzinome macht sich auch bei unseren Patienten geltend. Der besondere Pigmentreichtum ihrer Lebern ist wahrscheinlich nicht Ursache, sondern Folge der malignen Tumoren. Jedenfalls darf aus diesen Befunden nicht einfach auf eine cancerogene

Wirkung der Pigmente geschlossen werden. Die Bauchspeicheldrüse wird fast regelmäßig von einer Cirrhose befallen. Ob diese Pankreasveränderungen Folge, Begleitprozeß oder möglicherweise zum Teil sogar Ursache der Lebercirrhose darstellen, entzieht sich unserer Kenntnis. Derartige Verbindungen sind jedenfalls bekannt und relativ häufig (neue Übersicht bei *Stinson, Baggenstoss und Morlock* [164]). Viele andere Organe zeigen neben der Pigmentierung ebenfalls gewisse fibrotische Erscheinungen und Veränderungen wie Atrophien.

Klinik: Das klinische Bild wird einerseits durch die Leberkrankheit, andererseits durch die Pigmentierung und die Funktionsstörungen mitbefallener Organe und Systeme bestimmt. Es kann daher außerordentlich bunt sein, da sekundäre Prozesse die Grundkrankheit häufig überdecken. In unserer Serie führen vor allem Komplikationen von seiten des hämatopoetischen Systems und des Skelettes zu ungewöhnlichen Verlaufsformen. Störungen von seiten des endokrinen Systems und des Kreislaufes treten dagegen bei unseren Patienten nicht aus dem Rahmen der übrigen Veränderungen hervor.

Pathogenese: In unseren Ausführungen haben wir pathogenetische Fragen schon mehrfach berührt. Sie lassen sich nur schwer zusammenfassen, da das komplexe Bild der Hämochromatose kaum auf einen einzigen pathogenetischen Nenner zu bringen ist. Die pathogenetischen Probleme von Pigmentierung und Lebercirrhose, zwei eng miteinander verknüpften Prozessen, seien an den Anfang gestellt. Die Ansicht, daß die Erkrankung Folge einer primären Störung des Eisenstoffwechsels sei, wird vor allem von Befürwortern der exogenen Hämochromatose verfochten. Sie sehen in der Pigmentüberschwellung die Quelle allen Übels und machen sie für die weiteren Krankheitsfolgen verantwortlich. *Sheldon* (162), der sich mit pathogenetischen Fragen eingehend befaßt hat, vertritt die Auffassung eines «inborn error», der beiden Prozessen zugrunde liegen soll. Er streitet der Leber das Primat ab.

Wir selbst möchten dagegen die Leber wieder mehr in den Vordergrund der Betrachtungen rücken. Alle unsere Fälle weisen Cirrhosen, und zwar fast ausnahmslos schwere Formen vom portalen Typ, auf, die sich nur durch die Pigmentierung von gewöhnlichen Laenneeschen Cirrhosen unterscheiden. Wir trennen dabei zwei hauptsächliche Erscheinungsformen, die beide, was ausdrücklich hervorgehoben sei, Patienten mit eigentlicher Hämochromatose betreffen. Die erste Gruppe umfaßt Cirrhosen – meist hypertrophische Formen – mit einem auffallend ruhigen Bild, die wir deshalb als regelmäßige Cirrhosen bezeichnet haben und die den Eindruck eines durchaus stationären Zustandes erwecken. Diese Annahme deckt sich vielfach mit den vorhandenen klinischen Angaben. Es handelt sich häufig um Patienten mit jahrelanger Cirrhoseanamnese ohne markante Exacerbationen der Krankheit, deren Lebercirrhose in einem bestimmten Entwicklungsstadium zur Ruhe gekommen zu sein scheint. Bei der zweiten Gruppe der unregelmäßigen und in der Regel atropischen Cirrhosen haben wir dagegen ein viel aktiveres Bild

vor uns. Die anamnestischen Angaben lassen bei diesen Patienten häufig auf einen kurzen Krankheitsverlauf schließen.

Wir vermuten, daß der Eisenstoffwechsel in einem bestimmten Stadium der Lebererkrankung eine besondere Beeinflussung erfahre und daß Eisen über den normalen Sättigungsgrad hinaus aufgenommen werde. Störungen des Eisenstoffwechsels bei Leberkrankheiten sind ja bekannt (siehe bei *Dubs* [39b], *Belsasso* [9a, 9b] u. a.). Ob dabei die Leber selbst oder ein anderer, parallel gekoppelter Faktor den Ausschlag gibt, sei dahingestellt. Bleiben ruhige, stationäre Cirrhosen ausgerechnet in dem für die pathologische Eisenaufnahme geeigneten Stadium stehen, so kann eine solche abnorme Eisenresorption dank der geringen Progredienz der Lebererkrankung während Jahren stattfinden. Aktive, gewöhnliche Cirrhosen durchlaufen dagegen in der Regel das entsprechende Stadium zu rasch. Eine Hämochromatose kann bei solchen Fällen nur dann zustande kommen, wenn der Eisenumsatz durch Zusatzfaktoren beschleunigt wird, wenn in der relativ kurzen Zeit des gestörten Eisenstoffwechsels abnorm große Eisenmengen aufgenommen und eingelagert werden. Das ist dann z. B. der Fall, wenn eine Komplikation des hämatopoetischen Systemes dazutritt (siehe *Granick* [59]). So dürfte es kein Zufall sein, daß die Fälle unregelmäßiger Cirrhose fast ausnahmslos deutliche Störungen des bluthildenden Apparates bis zur Ausbildung symptomatischer perniziöser Anämien aufweisen. In einem Falle liegt ein jahrelang behandeltes, metastasierendes Prostatakarzinom mit osteoplastischen Metastasen vor, auch hier ein Prozeß, der zu einer zusätzlichen Eisenablagerung führen kann.

Das Eisen ist wahrscheinlich nicht selbst als schädigendes Agens, sondern nur als Indikator einer allgemeinen Störung aufzufassen, wie das Kupfer, dessen Vermehrung früher einmal fälschlicherweise als Ursache betrachtet wurde (*Mallory* [116], *Askanazy* [8b]). Daß dem Eisen keine kausale Bedeutung zukommt, haben wir schon bei Betrachtung der Organveränderungen an Milz, Herz und Nieren gesehen. Besonders eindrücklich geht es aus den Befunden am endokrinen System hervor: So gehen Diabetes und Inselhäm siderose einander nicht parallel. Allfällige Nebennierenatrophien lassen einen Zusammenhang mit der Pigmentierung vermissen. Schwerste Hodenatrophien kommen bei praktisch hämosiderinfreiem Organ vor. Trotz vielfach schwerer Hämosiderose fehlen auch an den Schilddrüsen eindeutige Zusammenhänge. Die Organveränderungen als solche sind wegen der starken Überlagerung durch landesübliche Strumen nicht verwertbar. Auch an der Hypophyse fehlen trotz häufig schwerer Hämosiderose in den meisten Fällen Atrophien. Aus all diesen Gründen können wir der Eisenanreicherung keine ursächliche Bedeutung zuerkennen. Es muß sich vielmehr um eine andersartige Stoffwechselstörung handeln, die alle endokrinen Organe, allerdings in verschiedener Intensität befällt. Was die Korrelation der verschiedenen endokrinen Störungen betrifft, so läßt sich nur so viel festhalten, daß eine Hypophyseninsuffizienz als Ursache der anderen endokrinen Störungen unwahrscheinlich ist. Erstens sprechen unsere pathologisch-anatomi-

schen Befunde an der Hypophyse selbst dagegen. Dann schließt das Vorkommen eines Diabetes mellitus an sich schon eine Hypophyseninsuffizienz aus, besonders in Anbetracht der von vielen Patienten benötigten großen Insulinmengen. Es handelt sich unseres Erachtens übrigens in den seltensten Fällen um einen rein pankreatogenen Diabetes; wir vermuten gelegentlich sogar eine kompensatorische Hypertrophie des Inselsystems. Auch kann es sich nach den Untersuchungen von *Forsham* und *Thorn* (50) nicht um eine hepatogene Form handeln. Die bis jetzt bekannt gewordenen Hormonbefunde sprechen ebenfalls gegen eine Hypophyseninsuffizienz. *Ledoux* und *Baufle* (105) glauben sogar an einen Hyperpituitarismus. Die publizierten Untersuchungsbefunde sind unseres Erachtens aber nicht schlüssig. Dagegen haben *Feder*, *Gitman* und *Hoffman* (47a) feststellen können, daß der Hypogonadismus bei Hämochromatose mit einer Vermehrung des FSH einhergeht, daß also eine primäre Schädigung der Hoden und nicht der Hypophyse vorliegen muß. Die allgemeine Stoffwechselstörung betrifft aber nicht nur das endokrine System, das wir als Beispiel in den Vordergrund gestellt haben, sondern den ganzen Organismus. Die Hämofuscin- oder Ceroidbildung dürfte ebenfalls auf sie zurückzuführen sein. Das Wesen dieser Stoffwechselstörung entzieht sich unserer Kenntnis aber vorderhand noch vollkommen.

Ätiologie: Das Vorkommen familiärer Fälle von Hämochromatose ist nicht zu bestreiten (neue Übersichten bei *Plattner*, *Nussbaumer* und *Ryelin* [136a], *Nussbaumer*, *Plattner* und *Ryelin* [129b], *Löhr* und *Reinwein* [113b], *Rogers* [114a]. *Debré* und Mitarb. [37a] stellten bei mehreren Nachkommen von Hämochromatosepatienten Störungen des Eisenstoffwechsels fest, woraus sie ebenfalls auf eine hereditäre Erkrankung schließen). Auch unter unseren Patienten findet sich ein eindeutiger Fall mit bioptisch verifizierter Pigmentcirrhose beim Bruder. Für eine gewisse Gruppe von Hämochromatosefällen ist daher eine erbbedingte Grundlage anzunehmen. Damit ist allerdings noch nicht bewiesen, daß das Vollbild der Hämochromatose vererbt wird. Es wäre auch möglich, daß nur die Lebercirrhose erbgebunden auftritt, sind doch solche Fälle bekannt (siehe bei *Rossi* [144b], *Schüpbach* [156], *Weber* [187]). Bei vielen Patienten spielen derartige Faktoren aber wahrscheinlich eine untergeordnete Rolle. So handelt es sich in einem Großteil unserer Fälle um schwere Alkoholiker. Haben diese Patienten nur getrunken, um den Durst ihres latenten oder bereits manifesten Diabetes mellitus zu löschen? Wenn sich unsere Ansicht bestätigt, daß die Hämochromatose in vielen Fällen nur Ausdruck einer bestimmten Stoffwechselstörung im Rahmen der Lebercirrhose darstellt, dann kommen alle die verschiedenen ätiologischen Faktoren, die in der Genese der banalen Lebercirrhose eine Rolle spielen, wieder zu ihrem Recht. Wir denken nicht nur an den Alkohol, sondern auch an andere toxische und infektiöse Einflüsse.

Klinisches Bild und pathologisch-anatomische Erscheinungen der Hämochromatose sind relativ charakteristisch und einheitlich. Das gilt dagegen offenbar nicht von der Ätiologie und Pathogenese dieser Erkrankung, wor-

aus wir schließen müssen, daß der Hämochromatose auch die Stellung eines Syndroms zukommen kann. Im Einzelfalle ist deshalb danach zu trachten, Ätiologie und Pathogenese weiter abzuklären.

Zusammenfassung

Die Auffassungen über die Pathogenese der allgemeinen Hämochromatose gehen weit auseinander, indem die einen Untersucher eine angeborene Stoffwechselstörung, die andern besonders unter dem Eindruck der sogenannten Transfusionssiderosen und -hämochromatosen vorwiegend exogene Schädigungen in den Vordergrund stellen. Die Unterschiede in den Ansichten dürften zum Teil auf eine ungleiche Handhabung des Begriffes Hämochromatose zurückzuführen sein, der besonders in der anglo-amerikanischen Literatur nicht selten mit demjenigen der Hämosiderose vertauscht wird. Nach einer einleitenden Übersicht des gegenwärtigen Standes unserer Kenntnisse über die Pathogenese der Erkrankung und die Physiologie und Pathologie ihres Eisenstoffwechsels werden deshalb den diagnostischen Problemen in der vorliegenden Arbeit besondere Beachtung geschenkt. Wir nehmen eine Hämochromatose nur dann an, wenn eine Pigmentcirrhose der Leber mit Einlagerung von zwei Pigmenten, Hämosiderin und Hämo-fuscin oder dem sogenannten Ceroid, vorhanden ist, wobei die Pigmentierung die Lebergrenzen überschreiten muß. Beobachtungen mit einfacher Pigmentierung betrachten wir höchstens als Grenzfälle.

Die mitgeteilten Befunde beruhen auf dem Untersuchungsergebnis von 34 persönlich kontrollierten Fällen. Was die Veränderungen an den Einzelorganen anbelangt, sei auf die zusammenfassenden Betrachtungen am Schlusse der entsprechenden Abschnitte verwiesen. Die Krankheit äußert sich in ausgedehnten Pigmentierungen verschiedener Organe und Gewebe und in cirrhotischen Veränderungen. Sie wird von anderen Störungen wie Atrophien, die vorwiegend das endokrine System betreffen, begleitet. Aus vergleichenden Untersuchungen zahlreicher Fälle geht eindeutig hervor, daß der Pigmentierung bei diesen Prozessen nur untergeordnete und keine kausale Bedeutung zukommt. Den Veränderungen muß vielmehr eine andersartige allgemeine Stoffwechselstörung zugrunde liegen, deren Wesen sich unserer Kenntnis noch entzieht.

Wir betrachten die Lebercirrhose in der Pathogenese der Erkrankung als entscheidend. Neben ruhigen, regelmäßigen und in der Regel hypertrophischen Lebercirrhosen finden wir bei unseren Fällen gar nicht selten atrophische und besonders unregelmäßige und aktive Formen. Wir glauben, daß die Lebercirrhose in einem bestimmten Entwicklungsstadium zu einer besonderen Beeinflussung des Eisenstoffwechsels mit abnorm großer Eisenaufnahme führe. Im Gegensatz zu den ruhigen, stationären Cirrhosen, bei denen sich dieser Prozeß während langer Zeit abspielen kann, durchlaufen banale, aktive Cirrhosen in der Regel das entsprechende Stadium zu rasch. Erst wenn Zusatzprozesse, wie Komplikationen des hämatopoetischen Systems dazutreten, kann es zu einer abnormen Eisenanreicherung kommen.

Bei einem Teil der Fälle muß die Hämochromatose deshalb als sekundäres Syndrom einer Lebercirrhose aufgefaßt werden. Wir möchten die Möglichkeit einer genuinen Form der Erkrankung nicht vollständig ablehnen, für deren Vorkommen familiäre Fälle, wie sie sich auch in unserem Untersuchungsmaterial finden, zu sprechen scheinen.

Résumé

Les conceptions sur la pathogénie de l'hémochromatose généralisée divergent considérablement. Certains auteurs mettent au premier plan un trouble congénital du métabolisme; les autres, se basant sur les sidéroses et les hémochromatoses transfusionnelles, accordent la plus grande importance aux facteurs exogènes. Cette différence d'opinions peut être ramenée partiellement à une différence dans la conception du terme hémochromatose. Dans la littérature anglo-américaine surtout, on l'utilise assez souvent à la place d'hémosidérose. C'est pourquoi, dans le présent travail, après avoir donné en guise d'introduction une vue d'ensemble de l'état de nos connaissances actuelles sur la pathogénie de cette affection et sur la physiologie et la pathologie du métabolisme du fer chez les personnes qui en sont atteintes, nous accordons une attention particulière aux problèmes de diagnostic. Nous n'admettons une hémochromatose que lorsqu'il existe une cirrhose pigmentaire du foie avec dépôt de deux pigments: l'hémosidérine et l'hémofuchsine ou céroïde. La pigmentation doit dépasser les limites du foie. S'il n'y a qu'une pigmentation simple, nous parlerons tout au plus de cas limite.

Les résultats relatés ont été obtenus par le contrôle personnel de trente-quatre cas. Pour les altérations de chaque organe isolé, nous renvoyons aux résumés qui figurent à la fin des chapitres correspondants. L'affection se manifeste par des pigmentations étendues et des altérations cirrhotiques de différents organes et tissus. Elle s'accompagne d'autres lésions, telles des atrophies touchant avant tout le système endocrinien. Des recherches comparatives effectuées sur de nombreux cas, il ressort indubitablement que, dans ces processus, la pigmentation n'est pas causale et ne revêt qu'une importance secondaire. A la base des altérations doit se trouver un trouble général du métabolisme, trouble qui ne nous est pas encore connu.

Nous considérons la cirrhose du foie comme décisive dans la pathogénie de l'affection. A côté des cirrhoses calmes, régulières et en général hypertrophiques, nous rencontrons assez souvent, dans nos cas, des formes atrophiques et surtout des formes irrégulières et actives. A notre avis, la cirrhose du foie est, dans un certain stade de son évolution, accompagnée de troubles dans le métabolisme du fer. Ceci provoque une forte résorption. Dans les cirrhoses calmes et stationnaires, ce processus peut s'effectuer pendant un temps prolongé, alors que dans les cirrhoses banales, actives, ce stade est, en général, trop rapidement parcouru. Il faut l'adjonction d'autres processus, tels que des complications du système hématopoïétique, pour qu'il y ait enrichissement anormal en fer. Pour une partie des cas, l'hémochromatose doit ainsi être considérée comme un syndrome secondaire, consécutif à une

cirrhose du foie. Nous ne croyons pas pouvoir cependant repousser totalement la possibilité d'une forme essentielle de l'affection. La constatation d'une certaine prédisposition familiale, ce que nous avons aussi relevé dans nos cas, parle dans ce sens.

Summary

The numerous concepts of the pathogenesis of generalized hemochromatosis include a marked spread of etiologies which range from inborn errors of metabolism to the so-called transfusion sideroses in which a primary exogenous factor plays the main role. The rather wide difference in opinion is in part due to different definitions and use of the term hemochromatosis which is often, especially in the anglo-american literature, used interchangeably with hemosiderosis. After a preliminary discussion of the present status of our knowledge of the pathogenesis of this disease and the pathological physiology of its iron metabolism, special observations concerning the diagnostic problems presented by hemochromatosis are discussed. We diagnose hemochromatosis only when we are able to prove the presence of two pigments, that is both hemosiderin and hemofuscin (ceroid) in the otherwise cirrhotic liver. In addition, the pigmentation must be present outside of the liver itself, usually in the regional lymph nodes and pancreas. Patients in whom simple pigmentation is observed alone we consider only as borderline cases.

The above findings and discussion stem from the personal investigation of thirty-four autopsy cases. A relationship of the changes observed in the various organs is also presented at the conclusion of each discussion. The disease manifests itself in the definitive pigmentation and cirrhotic changes of the different organs and tissues. They are accompanied by other pathological alterations, such as specific tissue atrophy, which may produce changes in the endocrine system. From the comparative investigations of numerous cases it is clear that the pigmentation present in hemochromatosis is only a sign of the disease process and by no means a causal factor. The pathological changes must lie primarily rather in another type of generalized metabolic disturbance whose nature still escapes our knowledge.

We believe that the cirrhotic changes in the liver are a determining factor in the pathogenesis of hemochromatosis. In addition to the relative quiescent, orderly, generally hypertrophic cirrroses of the liver, we not rarely find in our cases atrophic, particularly disorderly, histologically active forms. With the co-existence of a disturbance in iron metabolism, we believe that the patient with liver cirrhosis in a particular stage of development absorbs abnormal quantities of iron. In contrast to the orderly more or less stationary cirrroses in which this iron absorption continues as the chronic process develops through the years, the active cirrroses usually pass too rapidly through the necessary absorptive phase of development. Only when additional pathological processes of iron metabolism occur as by complications of the hemopoetical system, is the increased iron uptake possible. A

definite group of the cases of hemochromatosis must then be considered secondary to cirrhosis of the liver. We do not wish to remove completely that a genuine primary form of hemochromatosis might exist for the familiar cases also present in our investigation material strongly suggest such a possibility.

Kasuistik

Die Pigmentierungen der einzelnen Organe sind aus Tab. 14, die Organgewichte aus den Tab. 2–12 ersichtlich.

Fall 1 (S. Nr. 649/41), Frau, 68 J. (*Koszewski* [101] Fall 2), s. Seite 79.

Fall 2 (S. Nr. 848/42), Mann, 50 J., s. Seite 25.

Fall 3 (S. Nr. 433/45), Mann, 53 J. (*Koszewski* [101] Fall 4). Der Vater soll bereits an einem Leberleiden gestorben sein. Der Patient selbst ist mäßiger Alkoholiker. *Spitaleinweisung* wegen zunehmender Müdigkeit und Diabetes mellitus (med. Universitätsklinik Zürich, Prof. W. Löffler): Schmutzig-braune Hautverfärbung. Histologisch Melaninvermehrung und Hämosiderose der Cutis nachweisbar. Varicen an beiden Beinen. Kein Icterus. Körperlänge 170 cm. Körpergewicht 62 kg. Temperatur afebril. Puls unregelmäßig, 50–80/Min. Blutdruck 130/100 mm Hg. Senkung 20/36 mm. Herz bds. verbreitert. Ekg.: Vorhofflimmern. Leber stark vergrößert und derb. Milz nicht palpabel. Keine neurologischen Ausfälle. Hgb. 102%, 4,6 Mill. Erythrocyten. F.I. 1,12. Makroplanie. 8200 Leukocyten mit weitgehend normaler Verteilung. 100 000 Thrombocyten. Quick bis 90%. Serumeiweiß 7,6%. Rest-N, Alkalireserve und Cholesterin normal. Bilirubin bis 2,1 mg%, Serumeisen auf 215 γ % und alkalische Phosphatase auf doppelte Werte erhöht. Blutzucker unter Insulin zwischen 190 und 250 mg%. Takata negativ. Weltmann verbreitert. Im Urin Zucker und zeitweise Aceton. Diastase normal. Stuhl o. B. Mit Insulin kann der Diabetes beherrscht werden. Massive Ascorbinsäurebehandlung hat keinen Einfluß auf die Hautpigmentierung. Nach vorübergehender Entlassung erneute Spitalaufnahme wegen zunehmender Herzinsuffizienz, Ödems und Ascites. Takata jetzt positiv. Tod 4 Monate nach erstem Klinikeintritt.

Sektionsbefund: Allgemeine Hämochromatose mit hypertrophischer anulärer Pigmenteirrhose (3480 g) und portaler Stauungsmilz. Exzentrische Herzhypertrophie bds. Chronische Stauungsorgane mit Ödemen. Pseudomelanose des Dickdarms.

Fall 4 (S. Nr. 600/46), Mann, 62 J. Der Patient soll seit 12 Jahren immer leicht gelb gewesen sein. Seit Jahren besteht ein Diabetes mellitus, weswegen täglich 90 E, Insulin verabreicht werden müssen. Einweisung in einem komatösen Zustand in die med. Abteilung des Krankenhauses Neumünster (Prof. W. v. Wyss): Blutzucker 250 mg%. Im Urin Zucker und Spuren Aceton. Dunkelbraune Pigmentierung der Haut. Leber groß und derb. Eintritt des Todes kurze Zeit nach Spitaleinweisung. Nach dem ganzen klinischen Bild handelt es sich nicht um ein diabetisches, sondern um ein hepatisches Coma.

Sektionsbefund: Allgemeine Hämochromatose mit anulärer hypertrophischer Pigmenteirrhose der Leber (2350 g) und portaler Stauungsmilz. Herzdilatation und Myokardverfettung. Chronische Stauungsorgane. Ödeme. Pleuraergüsse und Ascites.

Fall 5 (S. Nr. 1298/46), Mann, 42 J. (*Koszewski* [101] Fall 6): Der Patient erkrankt mit 19 und 23 Jahren an einer Gonorrhoe. Mit 25 Jahren Tonsillektomie wegen häufiger Anginen. Seit einem halben Jahr Gewichtsverlust und braune Verfärbung der Haut. Haarausfall in Achselhöhlen und am Bauch. Kein Alkoholabusus. Einweisung in die med. Klinik der Universität Zürich (Prof. W. Löffler): Schmutzig-graubraune Hautfarbe, besonders in Hautfalten und Genitalgegend. Histologisch diffuse Bläue der Basalis und des Coriums bei Eisenfärbung. Schleimhäute pigmentfrei. Spärliche Behaarung am Stamm mit femininem Behaarungstyp. Körper-

länge 168 cm. Gewicht 59 kg. Temperatur afebril. Puls regelmäßig, 65–85/Min. Blutdruck 125/80 mm Hg. Senkung 32/42–60/62 mm. Herz bds. leicht vergrößert. Ekg.: Sinusrhythmus, pathologischer Linkstyp. Leber deutlich vergrößert und derb. Milz knapp palpabel. Magensaft subacid. Hoden auffallend klein. Keine neurologischen Ausfälle. Liquor o. B. 89% Hgb. 4,15 Mill. Erythrocyten. F.I. 1,07. Normale Resistenz. 13% Reticulocyten. 6000 Leukocyten mit normaler Verteilung. 90 000 bis 135 000 Thrombocyten. Serumeiweiß 6,7%. Rest-N, Bilirubin, Cholesterin, Calcium normal. Blutzucker ebenfalls normal, aber pathologischer Ausfall der Glukosebelastung nach Staub. Serumeisen bis 305 $\gamma\%$ erhöht. Takata und Weltmann anfänglich normal, später pathologisch. Prothrombinspiegel nach Synkavit auf 90% ansteigend. Blutungs- und Gerinnungszeit normal. Grundumsatz normal. Urin ohne Zucker, Eiweiß und Porphyrin. Diastase normal. Stuhl o. B. Probepancreatoma wegen Verdachtes auf ein Karzinom in der Abdominalgegend. Probeexcision: Anuläre Pigmenteirrhose (M.B. 8948/45).

Ein halbes Jahr später deutlicher Diabetes mellitus mit Zucker und Aceton im Urin. Vorübergehend positive Wassermannsche Reaktion. Kahnsche Reaktion negativ. Serumeisen dauernd auf Werte über 200 $\gamma\%$ erhöht, erst terminal auf 135 $\gamma\%$ abfallend. Ascites. Tod an zunehmender Kachexie und Somnolenz 1 Jahr nach erster Klinikaufnahme.

Die Sektion ergibt eine allgemeine Hämochromatose mit hypertrophischer Pigmenteirrhose der Leber (2450 g) und portaler Stauungsmilz, eine tuberkulöse Peritonitis und beidseitige Pleuritis, eine rostbraune Myokardatrophie mit geringer Herzdilatation und eine schwere Hodenatrophie (17 g).

Fall 6 (S. Nr. 655/47), Mann, 64 J., s. Seite 26.

Fall 7 (S. Nr. 1/48), Frau, 72 J. (Koszewski [101] Fall 19), s. Seite 79.

Fall 8 (S. Nr. 120/48), Frau, 65 J. (Koszewski [101] Fall 20), s. S. 81.

Fall 9 (S. Nr. 546/48), Mann, 67 J. (Koszewski [101] Fall 22). Der Patient soll chronischer Alkoholiker sein. Eine genaue Anamnese ist nicht erhältlich. Er wird in einem Praecoma diabeticum in die med. Universitätsklinik Zürich (Prof. W. Löffler) eingewiesen: Kachektischer Patient von 45 kg Körpergewicht in leicht komatösem Zustand. Temperatur septisch, bis 39°. Puls unregelmäßig, 80–110/Min. Blutdruck 140/100 bis 90/60 mm Hg. Senkung 45/61 mm. Haut der belichteten Abschnitte dunkelgrau braun pigmentiert, trocken. Skleren subikterisch. Zungenschleimhaut atrophisch. Herz bds. vergrößert. Ekg.: Sinusrhythmus, Low-voltage, Myokardschädigung, gehäufte Vorhofextrasystolen. Leber stark vergrößert, höckrig und derb. Milz nicht palpabel. Patellar- und Achillessehnenreflexe nicht auslösbar. Psychiatrische Untersuchung: schwere psychoorganische Demenz. Hgb. 81%. Normocytose. 6800 Leukocyten mit relativer Lymphopenie von 10,5%. Wassermannsche Reaktion negativ. Serumeiweiß 6,5%. Rest-N ansteigend auf 64 mg%, Bilirubin auf 5,2 mg%. Blutzucker anfänglich 680 mg%, Alkalireserve 42, später 84 Vol.%. Calcium 9,8 mg%. Chloride 307 mg%, Phosphate 3,6 mg%, alkalische Phosphatase auf doppelte Werte erhöht. Cadmiumreaktion pathologisch und Weltmann o. B. Quick 70%. Serumeisen auf 160 $\gamma\%$ erhöht. Im Urin Zucker und Aceton, ferner Spuren Eiweiß nachweisbar. Sediment mit massenhaft Leukocyten. Diastase o. B. Stuhl unauffällig. Der Patient kommt unter dem Bilde einer Pyämie (Blutkultur: *Pyococcus aureus*) nach 2 Wochen ad exitum.

Sektionsbefund: Pyämie: Pyämische Herde in Herz und beiden Nieren. Nußgroßer, osteomyelitischer Herd in der 5. linken Rippe mit Fraktur. Empyem der rechten Pleurahöhle mit 2 Litern Eiter. Atelektase der rechten Lunge. Subphrenischer Durchwanderungsabszeß rechts. Pericarditis fibrinosa mit vereinzelten Verwachsungen. – Allgemeine Hämochromatose mit anulärer Pigmenteirrhose der Leber (1200 g), portaler Stauung und entzündlicher Schwellung der Milz und schwerer Pankreasatrophie (37 g). Hypertrophie der rechten Herzkammer. Braune Pigmentierung und kleinfleckige Fibrose des Myokards. Herdförmige Coronarsklerose bei

mäßiger allgemeiner Arteriosklerose. Hirnatrophie mit Hydrocephalus internus et externus e vacuo. Varicen und chronische Entzündung des Oesophagus. Als Zufallsbefund wird ein kleines adenomatöses Karzinom der Magenstrasse gefunden.

Fall 10 (S. Nr. 647/48), Frau, 69 J. (*Koszewski* [101] Fall 23), s. Seite 80.

Fall 11 (S. Nr. 941/48), Mann, 50 J. (*Koszewski* [101] Fall 24). Der Patient ist wahrscheinlich ein chronischer Alkoholiker. Seit einem mehrjährigen Tropenaufenthalt soll er eine intensiv braunschwarze Hautfarbe besitzen. Nach 2tägigem Fieber und intermittierenden Oberbauchschmerzen wird er wegen gleichzeitiger Thoraxschmerzen mit dem Verdacht auf eine Pleuritis in die *med. Universitätsklinik Zürich* (Prof. *W. Löffler*) eingewiesen: Reduzierter Allgemeinzustand. Graubraune Hautfarbe an den belichteten Stellen. Beidseitige Bronchopneumonie mit Pleuraerguß links. Zunehmende Herzinsuffizienz. Leber stark vergrößert und derb. Blutchemische Befunde, die für eine Lebercirrhose sprechen. Wegen der dunklen Hautfarbe Verdacht auf Bronzediabetes. Glukosebelastung aber normal. In der exzidierten Haut kein Eisen nachweisbar. Nach vorübergehender Besserung stellt sich eine eitrige Peritonitis mit verschiedenen Abszessen ein, der der Patient erliegt.

Sektionsbefund: Eitrige Peritonitis. Paranephritische Abszesse bds. Status nach Abszeßincision in der rechten Achselhöhle. Faustgroßer Abszeß an der Rückseite des rechten Oberschenkels. – Allgemeine Hämochromatose mit hypertrophischer anulärer Pigmentcirrhose der Leber (2870 g). Portale Stauung und entzündliche Schwellung der Milz (600 g). Chronische Cholecystitis. Braune Pigmentierung und Verfettung des Myokards. Akute Stauungsorgane. Pleuraerguß rechts.

Fall 12 (S. Nr. 1385/48) Mann, 53 J., s. S. 24.

Fall 13 (S. Nr. 298/49), Mann, 53 J. (*Koszewski* [101] Fall 25), s. S. 53.

Fall 14 (S. Nr. 1449/49), Mann, 65 J. Der Patient soll in jüngeren Jahren als Maler verschiedentlich mit Blei zu tun gehabt haben. Seit 4 Jahren leidet er an einer Herzinsuffizienz, weswegen er vorübergehend hospitalisiert werden muß. Seit einem Jahr klagt er zudem über Kreuzschmerzen, wobei eine hochgradige Osteoporose der Wirbelsäule und eine alte Fraktur des 2. Lumbalwirbels gefunden werden. Vor allem besteht eine große Leber und ein Icterus. Der letztbehandelnde Arzt stellt eine hochgradige Kachexie fest. Puls 100/Min. Blutdruck 125/80 mm Hg. Senkung 55,65 mm. Hgb. 70%. Herz nicht wesentlich vergrößert. Lungenstauung. Ascites. Leber nicht palpabel. Zunehmende Herzinsuffizienz und Tod.

Sektionsbefund: Allgemeine Hämochromatose mit anulärer, atrophischer Pigmentcirrhose der Leber (1000 g). Portale Stauungsmilz mit akut entzündlichem Schub. Allgemeine Osteoporose. Hodenatrophie (20 g). Herzdilatation. Braune Atrophie des Myokards. Alte fibrosierte und retrahierende Endocarditis der Mitral- und Aortenklappen. Chronische Stauungsorgane. Allgemeine Arteriosklerose mäßigen Grades, Anämie der Organe.

Fall 15 (S. Nr. 41/50), Mann, 57 J. (*Koszewski* [101] Fall 21). Der Patient ist chronischer Alkoholiker. In den letzten Jahren leidet er an unklaren Oberbauchbeschwerden. Wegen eines Suizidversuches wird er zuerst in die *chir. Universitätsklinik* (Prof. *A. Brunner*) und dann in die *med. Universitätsklinik Zürich* (Prof. *W. Löffler*) eingewiesen: Auffällige bronzefarbene Hautpigmentierung an den belichteten Hautabschnitten. Asthenischer Körperbau. Körperlänge 186 cm. Gewicht 57,5 kg. Kein Fieber. Puls regelmäßig, um 100/Min. Blutdruck 120/95 mm Hg. Senkung 38/48 bis 14/41 mm. Xanthelasma an beiden Augenwinkeln. Kein Icterus. Leichte Pigmentierung der Mundschleimhaut. Herz nicht wesentlich vergrößert. Ekg.: Sinusrhythmus, Myokardschädigung. Lungeninfiltrate rechts. Leber vergrößert und derb. Milz am Rippenbogen palpabel. Status nach Gastroenterostomie wegen Ulcus duodeni. Glukosebelastung normal. Säureverhältnis des Magens o. B. Achillessehnen- und Patellarreflexe nicht auslösbar. Liquor o. B., Wassermannsche Reaktion im Liquor negativ, im Blut dagegen vorübergehend positiv ohne anamnesti-

sche Hinweise auf Laes. Annahme einer alkoholischen Polyneuritis. 65% Hgb. 3,1 Mill. Erythrocyten. F.I. 1,04. 5600 Leukocyten mit normaler Verteilung. 69 000 Thrombocyten. Quick 90%. Serumeiweiß 5,8%. Rest-N, Bilirubin, Kalium, Calcium, Alkalireserve, Chloride, Phosphate und Cephalin-Cholesterin-Reaktion normal. Weltmann- und Cadmium-Reaktion angedeutet pathologisch. Alkalische Phosphatase auf 7,3 B.E., Serumeisen auf 230 γ % erhöht. Urin ohne Zucker und Eiweiß. Diastase normal. Die Verdachtsdiagnose einer Hämochromatose wird wegen des normalen Glukosebelastungsversuches und des Fehlens von Eisenpigment in einem exzidierten Hautstück wieder fallen gelassen. Die Haut zeigt aber eine epitheliale Überpigmentierung.

Ein Jahr später wird der Patient wegen eines perforierten Magenulcus in die *chir. Klinik der Universität Zürich* (Prof. A. Brunner) eingewiesen: Asthenischer Mann mit grau-fahler Haut. Kollapszustand. Leber deutlich vergrößert und derb. Temperatur subfebril. Puls um 80/Min. Blutdruck 100/70 mm Hg. Rest-N nicht erhöht, im Urin kein Zucker oder Eiweiß. Laparotomie und Übernähung eines perforierten Geschwüres an der Gastroenterostomiestelle. Der Patient erholt sich anfänglich ordentlich, stirbt jedoch nach 4 Wochen an einer Ulcusblutung.

Sektionsbefund: Todesursache ist eine Verblutung aus einem über handteller-großen, chronischen Magengeschwür. Status nach Übernähung einer Ulcusperforation vor 4 Wochen. Kleine abgekapselte Abszesse in den Bauchdecken, im Douglas-schen Raum und in beiden Hypochondrien. Verwachsungen im Oberbauch. Anämie der Organe. – Allgemeine Hämochromatose mit hypertrophischer anulärer Pigment-cirrhose der Leber (2800 g). Portale Stauung und entzündliche Schwellung der Milz (340 g). Osteoporose. Hodenatrophie (19 g). Ausgedehnte hypostatische Pneumonie und vereinzelte miliare Tuberkel. Partielle Pleuraverwachsungen und totale Herz-beutelobliteration. Feinfleckige Fibrose und Verfettung des Myokards. Herzerweiterung. Nebennierenrindenadenom links. Allgemeine Arteriosklerose mittleren Grades.

Fall 16 (S. Nr. 102/50), Frau, 64 J., s. Seite 80.

Fall 17 (S. Nr. 311/50), Mann, 67 J. (*Koszewski* [101] Fall 31), s. Seite 31.

Fall 18 (S. Nr. 359/50), Mann, 43 J. Der 43jährige Mann leidet seit 2 Monaten an zunehmendem Durst und wird schließlich wegen eines Diabetes mellitus in das *Kreisspital Männedorf* (Dr. P. F. Boesch) eingewiesen: Kräftig gebauter Mann mit auffallend starker Hautpigmentierung, besonders der belichteten Abschnitte. Kein Icterus. Temperatur afebril. Puls 30–80/Min. Blutdruck 120/180 mm Hg. Senkung 17/38 mm. Herz und Lungen o. B. Leber deutlich vergrößert. Milz nicht palpabel. 4,3 Mill. Erythrocyten. Hgb. 82%. F.I. 0,95. 5700 Leukocyten mit normaler Verteilung. Blutzucker anfänglich bis 525 mg%, später unter Insulin um 200 mg%. Im Urin Zucker, aber kein Eiweiß. Der Patient stirbt nach 2 Monaten in einem unklaren Coma.

Sektionsbefund: Allgemeine Hämochromatose mit hypertrophischer Pigment-cirrhose der Leber im anulären Stadium (2640 g). Portale Stauung und entzündliche Schwellung der Milz. Oesophagusvaricen. Beidseitige Herzerweiterung. Chronische Stauungsorgane. Hypostatische Pneumonie und periphere Lungenembolien. Osteoporose.

Fall 19 (S. Nr. 467/50), Mann, 70 J. (*Koszewski* [101] Fall 30), s. Seite 25.

Fall 20 (S. Nr. 705/50), Mann, 59 J. (*Koszewski* [101] Fall 28), s. Seite 58.

Fall 21 (S. Nr. 841/50), Mann, 53 J., s. Seite 77.

Fall 22 (S. Nr. 843/50), Mann, 53 J. (*Koszewski* [101], Fall 17). Im Alter von 49 Jahren wird der Patient erstmals in der *med. Universitätsklinik Zürich* (Prof. W. Löffler) wegen einer Lebercirrhose bei schwerem chronischem Alkoholismus hospitalisiert: Belichtete Hautabschnitte auffallend dunkel pigmentiert. Beinödeme. Kein Icterus. Temperatur anfänglich bis 38,5°, dann normal. Puls 90/Min. regelmäßig.

Blutdruck 110/75 mm Hg. Senkung 6/15 mm. Keine Zungenatrophie. Herz nicht wesentlich vergrößert. Ekg.: Myokardschädigung, Sinustachykardie. Lungen o. B. Leber deutlich vergrößert. Milz knapp palpabel. Magensaft erst nach Histamin säurehaltig. Keine neurologischen Ausfälle, aber starker Wadendruckschmerz. 3,6 Mill. Erythrocyten. 76% Hgb. F.I. 1,09. Makroplanie. 43%/₀₀ Reticulocyten. 5100 Leukocyten mit normaler Verteilung. 65 000 Thrombocyten. Serumeiweiß 6,4%. Bilirubin 0,9 mg%. Serumeisen auf 210 γ % erhöht. Takata anfänglich negativ, später pathologisch. Weltmann an der Grenze der Norm. Quick, Blutungs- und Gerinnungszeit o. B. Stuhl ebenfalls o. B. Urin ohne Zucker oder Eiweiß.

4 Jahre später wird der Patient wegen einer Dermatitis herpetiformis in der dermatologischen Universitätsklinik Zürich (Prof. G. Miescher) behandelt. Er macht vorübergehend ein Delirium tremens durch und stirbt schließlich im Alter von 53 Jahren an einer Herzinsuffizienz.

Sektionsbefund: Dermatitis herpetiformis Duhring. Allgemeine Hämochromatose mit anulärer Pigmentcirrhose (1520 g). Portale Stauungsmilz. Ascites. Osteoporose. Hodenatrophie. Herzerweiterung. Feinfleckige Myokardfibrose. Weite Coronarsklerose. Chronische Stauungsorgane mit akutem Schub.

Fall 23 (S. Nr. 1336/50), Mann, 56 J., s. Seite 59.

Fall 24 (S. Nr. 1573/50), Mann, 74 J. (Koszewski [101] Fall 32), s. Seite 81.

Fall 25 (S. Nr. 1638/50), Mann, 56 J. Der Patient, anscheinend ein chronischer Alkoholiker, soll seit ungefähr 4 Jahren gelegentlich gelbe Skleren aufgewiesen haben. Vor 2 Jahren habe er eine tonsillogene Sepsis durchgemacht. Er erträgt fette Speisen nicht mehr gut. Schließlich treten Beinschwellungen auf. Da der Bauchumfang ebenfalls zunimmt, wird er im Alter von 56 Jahren in die med. Abteilung des Kantonsspitals Münsterlingen (Dr. O. Schildknecht) eingewiesen: Haut an den betroffenen Stellen etwas braun verfärbt. Leichter Icterus. Ödeme. Körperlänge 169 cm, Gewicht 92 kg. Temperatur afebril. Puls anfänglich um 60–90/Min. später bis 120 pro Min., regelmäßig. Blutdruck 135/80 mm Hg. Senkung 11/17 mm. Herz besonders nach links vergrößert. Systolisches Geräusch über allen Ostien. Ekg.: Sinusrhythmus. Myokardschädigung. Ascites. Leber und Milz nicht palpabel. Keine wesentlichen neurologischen Ausfälle. 4,3 Millionen Erythrocyten. Hgb. 93%. F.I. 1,08. 5100 Leukocyten mit relativer Lymphopenie von 13%. Serumeiweiß 6,2–5,2%. Harnstoff von 40 auf 190 mg% ansteigend. Bilirubin 4,5 mg%. Cholesterin 120 mg%. Esterquote 60%. Serumeisen 110 γ %. Takata-, Kephalin-Cholesterin-, Weltmann- und Cadmiumreaktion pathologisch. Blutzucker unter 20 E. Insulin zwischen 145 und 340 mg%. Im Urin Zucker, kein Eiweiß. Fettverdauung anscheinend gestört. Mehrfache Ascitespunktionen. Der Patient zieht sich interkurrent eine Oberarmfraktur links zu und stirbt 3 Wochen später an zunehmender Herzinsuffizienz.

Sektionsbefund: Allgemeine Hämochromatose. Anuläre Pigmentcirrhose der Leber (1640 g). Portale Stauungsmilz. Ascites. Subicterus. Hodenatrophie. Osteoporose. Herzerweiterung. Chronische Stauungsorgane. Status nach Fraktur des Collum chirurgicum des linken Oberarmknochens.

Fall 26 (S. Nr. 262/51), Mann, 59 J. (Koszewski [101] Fall 34), s. Seite 82.

Fall 27 (S. Nr. 265/51), Mann, 49 J. (Koszewski [101] Fall 33). Der Patient wird im Alter von 46 Jahren wegen einer Lebercirrhose in der med. Universitätsklinik Zürich (Prof. W. Löffler) behandelt. 2 Jahre später muß er wegen eines zunehmenden Ascites mehrfach punktiert werden. Im Alter von 49 Jahren wird er in komatösem Zustand erneut in die Klinik eingewiesen, wo er 2 Stunden später an einer Hämatemesis stirbt.

Sektionsbefund: Blutaspiration bei Blutung aus Oesophagusvaricen. Allgemeine Hämochromatose. Anuläre Pigmentcirrhose der Leber (1800 g). Allgemeiner schwerer Icterus. Ascites. Pankreasfettgewebse nekrosen. Drei kleine Dünndarmkarzinoide.

Fall 28 (S. Nr. 1683/51), Mann, 54 J., s. Seite 26.

Fall 29 (S. Nr. 16/52), Mann, 82 J. Der Patient wird in schwer reduziertem Allgemeinzustand in die *med. Universitätsklinik Zürich* (Prof. W. Löffler) eingewiesen, wo er noch am gleichen Tag plötzlich stirbt.

Sektionsbefund: Allgemeine Hämochromatose mit Pigmentcirrhose der Leber in interinsulärem Stadium (1060 g). Arterio- und arteriolosklerotische Schrumpfnieren (180 g). Hoden- und Nebennierenatrophie. Allgemeine Anämie. Schwere allgemeine Osteoporose. Ostitis deformans Paget des Beckens. Pseudolobäre Pneumonie des rechten Oberlappens. Herzerweiterung. Feinfleckige Fibrose und herdförmige Verfettung des Myokardes. Endocarditis chronica fibrosa retrahens valvulae mitralis. Akute Stauungsorgane. Allgemeine Arteriosklerose der kleineren Arterien. Kachexie.

Fall 30 (S. Nr. 221/52), Mann, 78 J. Im Alter von 74 Jahren wird ein Prostatakarzinom mit Beckenmetastasen diagnostiziert. Östrogenbehandlung. Ein Jahr später Orchidektomie bds. und erneute Hormonbehandlung. Ein weiteres Jahr später wird eine transurethrale Prostataresektion vorgenommen. Die histologische Untersuchung bestätigt die Diagnose eines adenomatösen Karzinoms (M. B. 5807/49). Im Alter von 78 Jahren wird der Patient in schlechtem Allgemeinzustand erneut in die *chir. Universitätsklinik Zürich* (Prof. A. Brunner) eingewiesen, wo er nach kürzerer Zeit stirbt.

Sektionsbefund: Adenomatöses Karzinom der Prostata mit osteoplastischen Metastasen in Wirbelsäule, Schädelkalotte, Rippen, Femur und Beckenschaufel. Allgemeine Hämochromatose. Pigmentcirrhose der Leber (1680 g) in interinsulärem Stadium. Herzerweiterung. Chronische Stauungsorgane mit akutem Schub. Subduralblutung.

Fall 31 (S. Nr. 477/52), Mann, 52 J. Der 52jährige chronische Alkoholiker zieht sich bei einem Sturz auf der Straße eine Rißquetschwunde des linken Oberlides mit Verlagerung eines Holzsplitters in die Orbita zu. In der Folge entwickelt sich ein Tetanus, an dem er zwei Wochen später in der *neurochirurgischen Universitätsklinik Zürich* (Prof. H. Krayenbühl) stirbt.

Neben den Verletzungsfolgen ergibt die *Sektion* eine allgemeine Hämochromatose mit anulärer Pigmentcirrhose der Leber (2570 g) und einer portalen und akut entzündlichen Schwellung der Milz.

Fall 32 (M. B. 878/52, *histopathologisches Institut der Universität Zürich* ([Prof. A. v. Albertini]), Mann, 44 J. Bei dem Patienten handelt es sich um einen chronischen Alkoholiker, der 3mal wegen seines Alkoholismus und eines chronischen Duodenalgeschwürs mit recidivierenden Blutungen in der *medizinischen Abteilung des Kantonsspitals Winterthur* (Prof. F. Wuhrmann) hospitalisiert wird. Beim letzten Aufenthalt wird folgender Befund erhoben: Pigmentierte Narben am Rücken und auffällige Pigmentierung der Genitalgegend. Geringe Sacral- und Beinödeme. Skleren subikterisch. Temperatur um 37°. Puls um 100/Min. regelmäßig. Blutdruck 140/70 mm Hg. Senkung 63/71 mm. Herz vergrößert. Ekg.: Sinusrhythmus. Myokardschaden. Ascites. Leber und Milz nicht palpabel. Wadendruckschmerz bds. Hgb. 48%. 2,4 Mill. Erythrocyten. F.I. 1,0. 120 000 Thrombocyten. Leukocytose von 10 500. Eiweiß 6,0%. Rest-N 72 mg%. Calcium 8,7 mg%. Serumeisen auf 190 γ % erhöht. Weltmann verbreitert. Der Patient erhält mehrere Bluttransfusionen. Der Ascites muß verschiedentlich punktiert werden. Der Patient erbricht mehrmals Blut und stirbt schließlich im Alter von 44 Jahren.

Die *Sektion* ergibt eine allgemeine Hämochromatose mit anulärer Pigmentcirrhose der Leber (1320 g) und portaler Stauung der Milz (340 g). Herz erweitert und hypertrophisch. Bronchopneumonie im linken Unterlappen. Lungenemphysem. Osteoporose.

Fall 33 (S. Nr. 226/49, pathologisches Institut des Kantonsspitals St. Gallen [Prof. E. Uehlinger]), Mann, 64 J., s. Seite 26.

Fall 34 (S. Nr. 149/52, pathologisches Institut des Kantonsspitals St. Gallen [Prof. E. Uehlinger]), Frau, 68 J., s. Seite 61.

Literaturverzeichnis¹

1. *Abaza, A., Paraf, A., Desechaliers, J., und Grégoire, M.*: Cirrhose pigmentaire et lipomatose. Bull. Soc. méd. hôp. Paris **1950**, 367.
2. *Akronheim, J. H.*: The nature of the hyaline material in the pancreatic islands in diabetes mellitus. Amer. J. Path. **19**, 873 (1943).
3. *Albertini, A. v.*: Zur Frage der traumatischen Genese der Pachymeningosis haemorrhagica interna. Schweiz. Zschr. Path. **4**, 442 (1941).
4. *Albertini, A. v.*: Weitere Beiträge zur Pathogenese der idiopathischen Pachymeningosis haemorrhagica interna. Schweiz. Zschr. Path. **5**, 293 (1942).
5. *Albright, F., und Reifenstein, E. C.*: Parathyroid Glands and Metabolic Bone Disease. Williams and Wilkins Co., Baltimore 1948.
6. *Althausen, T. L., und Kerr, W. J.*: Hemochromatosis. A report of 3 cases with results of insulin therapy in 1 case. Endocrinology, Springfield, **2**, 377 (1927).
7. *Althausen, T. L., Doig, R. K., Weiden, S., Motteram, R., Turner, C. N., und Moore, A.*: Hemochromatosis. Investigation of 23 cases, with special reference to etiology, nutrition, iron metabolism, and studies of hepatic and pancreatic function. A. M. A. Arch. Int. Med. **88**, 553 (1951).
- 8a. *Andersson, N. S. E.*: Experimental and clinical investigations into the effect of parenterally administered iron. Acta med. Scand. **138**, Suppl. 241 (1950).
- 8b. *Askanzky, M.*: Befunde und Gedanken zu den Problemen der Lebercirrhose. Schweiz. med. Wschr. **12**, 961 (1931).
- 9a. *Belsasso, E.*: Ricerche con metodi istochimici sul contenuto in ferro del fegato cirrotico. Arch. sc. med., Torino **93**, Nr. 3 (1952).
- 9b. *Belsasso, E., und Zucconi, V.*: Le alterazioni del ricambio del ferro nelle affezioni epatiche. Minerva med., Torino **41**, I, Nr. 30 (1950).
- 9c. *Berk, J. E., und Lieber, M. M.*: Primary carcinoma of the liver in hemochromatosis. Amer. J. Med. Sc. **202**, 708 (1941); zit. bei *Warren, S., und Drake, W. L.* (186).
10. *Beyers, M. R., und Gitlow, S. E.*: Metabolism of iron in hemochromatosis. Amer. J. Clin. Path. **21**, 349 (1951).
11. *Bezançon, F., de Gennes, L., Delarue und Oumansky*: Cirrhose pigmentaire avec infantilisme, insuffisance cardiaque et aplasies endocriniennes multiples. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1932**, 967.
12. *Bickel, G., und Rutishauser, E.*: Le foie des hyperthyroïdiens. Congrès franç. Méd. 27e sess. Genève 1949, S. 183.
13. *Bloch, B.*: Das Pigment. S. 434 in Anatomie der Haut. Hdb. der Haut- und Geschlechtskrankheiten von J. Jadassohn, I. Bd. I. Teil. J. Springer, Berlin 1927.
14. *Blumberg, H., und Grady, H. G.*: Production of cirrhosis of the liver in rats by feeding low protein, high fat diets. A. M. A. Arch. Path. **34**, 1035 (1942).
15. *Blumberg, H., und McCollum, E. V.*: Science **93**, 598 (1941); zit. bei *Casselman, W. G. B.* (27).
16. *Böhlke, E.*: Ein Beitrag zur Differentialdiagnose und Pathogenese der Hämochromatose. Dtsch. med. Wschr. **75**, 1620 (1950).
17. *Bomford, R. R., und Rhoads, C. P.*: Refractory anemia. Quart. J. Med., Oxford **10**, 175 und 235 (1941); zit. bei *Schwartz, S. O., und Blumenthal, S. A.* (159).
18. *Boulin, R.*: Etude statistique de 70 cas de diabète bronzé. Presse méd., Paris **53**, 326 (1945).
19. *Brown, E. B., Moore, C. V., Reynafarje, C., und Smith, D. E.*: Intravenously administered saccharated iron oxide in the treatment of hypochromic anemia. J. Amer. Med. Ass. **144**, 1084 (1950).

¹ Titelabkürzungen laut «Periodica medica», 4. Aufl., von *W. Artelt, E. Heischkel* und *C. Wehmer*. G. Thieme, Stuttgart 1952.

20. Büchmann, P., und Schenz, G.: Hämochromatose und Eisenstoffwechsel. Beiheft 5, Med. Mschr., Stuttgart 1948.
21. Burt, R. C.: The incidence of acid-fast pigment (ceroid) in aortic arteriosclerosis. *Amer. J. Clin. Path.* **22**, 135 (1952).
22. Butt, H. R., und Wilder, R. M.: Hemochromatosis. Report of 30 cases in which the diagnosis was made during life. *A. M. A. Arch. Path.* **26**, 262 (1938).
23. Cachera, R., und Lamotte, M.: Myxœdème et signes neurologiques associés au cours d'une cirrhose pigmentaire. *Paris méd.* **38**, 445 (1948).
24. Cammermeyer, J.: Deposition of iron in paraventricular areas of the human brain in hemochromatosis. *J. Neuropath.*, Baltimore **6**, 111 (1947).
25. Campbell, J. A.: Lung tumours in mice and man. *Brit. Med. J.* **1943**/I, 179.
- 26a. Cappell, D. F.: The late results of intravenous injections of colloidal iron. *J. Path. Bact.*, London **33**, 175 (1930).
- 26b. Case 38512: Case records of the Massachusetts General Hospital. *N. England J. Med.* **247**, 992 (1952).
27. Casselman, W. G. B.: The in vitro preparation and histochemical properties of substances resembling ceroid. *J. Exper. Med.*, N. Y. **94**, 549 (1951).
28. Cattani, R., Dausset, J., und Pariente, P.: Existe-t-il des cirrhoses d'origine sanguine? *Presse méd.*, Paris **59**, 1513 (1951).
29. Chesner, C.: Hemochromatosis. Review of literature and presentation of a case without pigmentation or diabetes. *J. Laborat. Clin. Med.*, S. Louis **31**, 1029 (1946).
30. Chevallier, P.: La fonction splénique. *Presse méd.*, Paris **31**, 691 (1923).
31. Cocchi, U.: Hepatogene Osteoporosen. *Radiol. clin.*, Basel **20**, 362 (1951).
32. Cohn, E. J.: Chemical, physiological and immunological properties and clinical uses of blood derivatives. *Experientia*, Basel **3**, 125 (1947).
33. Collins, D. H.: Hemosiderosis and hemochromatosis of synovial tissues. *J. Bone Surg. Brit. Ed.* **33-B**, 436 (1951).
34. Connor, C. L.: Studies on lipochromes. IV. The nature of the pigments in certain organs. *Amer. J. Path.* **4**, 293 (1928).
35. Cottier, H.: Transfusionssiderose und allgemeine Hämochromatose. *Schweiz. med. Wschr.* **82**, 873 (1952).
36. Davis, W. D., und Arrowsmith, W. R.: The effect of repeated bleeding in hemochromatosis. *J. Laborat. Clin. Med.*, S. Louis **36**, 814 (1950); zit. bei Althausen und Mitarb. (7).
- 37a. Debré, R., Schapira, G., Dreyfus, J.-C., und Schapira, F.: Métabolisme du fer chez les descendants de malades atteints de cirrhose bronzée. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **1952**, 665.
- 37b. Demole, V.: Guérison des lésions dégénératives de l'utérus de la rate carencée par l'acétate de tocophérol. *Schweiz. med. Wschr.* **22**, 1251 (1941).
38. Doerr, W.: Herzmuskelveränderungen bei Hämochromatose. *Verh. Dtsch. Path. Ges. Wiesbaden* **34**, 266 (1950); *Zbl. Path.* **86**, 449 (1950).
- 39a. Dubach, R., Callender, S. T. E., und Moore, C. V.: Studies in iron transportation and metabolism. *Blood*, Baltimore **3**, 526 (1948).
- 39b. Dubs, P.: Das Serumeisen in der Differentialdiagnose des Icterus. *Schweiz. med. Wschr.* **82**, 73 (1952).
40. Editorial: Hemosiderosis and the parenteral administration of iron. *Ann. Int. Med.*, Lancaster **36**, 694 (1952).
41. Edwards, J. E., und Dalton, A. J.: Induction of cirrhosis of liver and hepatomas in mice with carbon tetrachloride. *J. Nat. Cancer Inst.*, Wash. **3**, 19 (1942); zit. bei Lee, C. S. (106).
42. Edwards, J. E., und White, J.: Pathologic changes, with special reference to pigmentation and classification of hepatic tumors in rats fed p-dimethyl-

- aminoazobenzene (butter yellow). J. Nat. Cancer Inst., Wash. **2**, 157 (1941); zit. bei Lee, C. S. (106).
43. *Endicott, K. M.*: Similarity of the acid-fast pigment ceroid and oxidized unsaturated fat. A. M. A. Arch. Path. **37**, 49 (1944).
 44. *Endicott, K. M.*, und *Lillie, R. D.*: Ceroid, the pigment of dietary cirrhosis of rats. Its characteristics and its differentiation from hemofuscin. Amer. J. Path. **20**, 149 (1944).
 45. *Eppinger, H.*: Die Hämochromatose. S. 423: Die Leberkrankheiten. J. Springer, Wien 1937.
 46. *Falconer, B.*: Über die peptischen Läsionen. Veröff. Morph. Path. (Veröff. Konst. Wehrpath., Jena) **12**, Heft 52 (1943/50).
 - 47a. *Feder, I. A., Gitman, L.*, und *Hoffman, J. B.*: Hemochromatosis. Rev. Gastroenterol., N. Y. **17**, 1048 (1950).
 - 47b. *Ferner, H.*: Das Inselsystem des Pankreas. G. Thieme. Stuttgart 1952.
 48. *Finch, C. A., Hegsted, M., Kinney, T. D., Thomas, E. D., Rath, C. E., Haskins, D., Finch, S.*, und *Fluharty, R. G.*: Iron metabolism. The pathophysiology of iron storage. Blood, Baltimore **5**, 983 (1950).
 49. *Fishback, H. R.*: Clinical demonstration of iron in the skin in hemochromatosis. J. Laborat. Clin. Med. S. Louis **25**, 98 (1939).
 50. *Forsham, P. H.*, und *Thorn, G. W.*: Changes in inorganic serum phosphorus during the intravenous glucose tolerance test as an adjunct to the diagnosis of early diabetes mellitus. Proc. Amer. Diabetes Ass. **9** (1949).
 51. *Gillman, J.*, und *Gillman, T.*: Structure of the liver in pellagra. A. M. A. Arch. Path. **39**, 239 (1945).
 52. *Gonin, A., Favre-Gilly, I., Feraldi, J.*, und *Tolot, F.*: Hémosidérose hépatique avec cirrhose au cours d'une anémie aplastique polytransfusée. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1951**, 400.
 53. *Gonzales Hernandez, R.*: La cachexie bronzée dans le diabète. Thèse Montpellier 1892, zit. bei *Marie, P.* (117).
 54. *Graef, I., Gordon, B. S., Newman, W., Olivetti, G.*, und *Klein, B.*: Observations in exogenous hemochromatosis apparently due to multiple transfusions. Amer. J. Path. **28**, 538 (1952).
 55. *Granados, H.*, und *Dam, H.*: On the histochemical relationship between peroxydation and the yellow-brown pigment in the adipose tissue of vitamin E-deficient rats. Acta path. Scand. **27**, 591 (1950).
 56. *Granados, H., Mason, K. E.*, und *Dam, H.*: Histological changes in adipose tissue of rats receiving a vitamin E-deficient diet containing highly unsaturated fatty acids. Acta path. Scand. **24**, 86 (1947).
 57. *Granick, S.*: Ferritin. IX. Increase of the protein apoferritin in the gastrointestinal mucosa as a direct response to iron feeding. The function of ferritin in the regulation of iron absorption. J. Biol. Chem., Baltimore **164**, 737 (1946).
 58. *Granick, S.*: Ferritin: Its properties and significance for iron metabolism. Chem. Reviews **38**, 379 (1946).
 59. *Granick, S.*: Iron metabolism and hemochromatosis. Bull. N. Y. Acad. Med. **25**, 403 (1949).
 60. *Granick, S.*, und *Michaelis, L.*: The presence of ferritin in the duodenal mucosa and liver in hemochromatosis. Proc. Soc. exper. Biol. Med., N. Y. **66**, 296 (1947).
 61. *Griffin, W. R., Nelson, H. G.*, und *Seal, J. R.*: Hemochromatosis with auricular fibrillation. Amer. Heart J. **39**, 904 (1950).
 62. *Guye, P.*: La cirrhose pigmentaire. Helvet. med. acta **4**, 209 (1937); Thèse Genève 1936.
 63. *György, P.*, und *Goldblatt, H.*: J. Exp. Med. **75**, 355 (1942); zit. bei *Popper, H.* und Mitarb. (138).

64. *Hahn, P. F.*: Metabolism of iron. Fed. Proc., Wash. **7**, 493 (1948).
65. *Hahn, P. F.*: The use of radioactive isotopes in the study of iron and hemoglobin metabolism and the physiology of the erythrocyte. Advances Biol. Medical Phys., N. Y. **1**, 287 (1948).
66. *Hahn, P. F., Bale, W. F., Ross, J. F., Balfour, W. M., und Whipple, G. H.*: J. Exper. Med., N. Y. **78**, 169 (1943); zit. bei *Hemmeler, G.* (79).
67. *Hamperl, H.*: Über fluoreszierende Körnchenzellen («Fluorocyten»). Virchows Arch. path. Anat. **318**, 32 (1950).
68. *Hanot, V., und Chauffard, A.*: Cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré. Revue médecine, Paris **2**, 385 (1882).
69. *Hartman, F. A., und Brownell, K. A.*: The Adrenal Gland. Lea und Febiger, Philadelphia 1949.
70. *Hartroft, W. S.*: Ceroid, S. 126 in Transactions Conf. Liver Injury 1950, Josiah Macy, Jr. Foundation, New York 1951.
71. *Hartroft, W. S.*: Ceroid-like pigments, hemoceroid and hyaloceroid, in atheromatous lesions of human subjects. Amer. J. Path. **28**, 526 (1952).
72. *Harvier, P., Mattéo, J. di, Deuil, R., und Bescol-Liversac, J.*: Les manifestations cardiaques des cirrhoses pigmentaires. Ann. méd., Paris **51**, 101 (1950).
73. *Hass, G. M.*: Intracellular transformation of unsaturated fatty acids and esters. An experimental study. A. M. A. Arch. Path. **26**, 1196 (1938).
74. *Hedinger, Chr.*: Zur Frage des Morbus Addison ohne Pigmentvermehrung (sog. weißer Morbus Addison). Schweiz. med. Wschr. **80**, 489 (1950).
75. *Heilmeyer, L.*: Die Eisentherapie und ihre Grundlagen. Hirzel, Leipzig 1944; zit. bei *Hemmeler, G.* (78).
76. *Heilmeyer, L., und Begemann:* Blut und Blutkrankheiten. Hdb. der inn. Med. Bergmann, G. v., und W. Frey, 4. Aufl. 2. Bd., Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1951.
77. *Heilmeyer, L., und Plötner, K.*: Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit. G. Fischer, Jena 1937.
78. *Hemmeler, G.*: L'hémochromatose. «60 Jahre Hommel», S. 142, Zürich 1950.
79. *Hemmeler, G.*: Métabolisme du fer. Masson, Paris 1951.
80. *Hemmeler, G.*: Die Bedeutung des Ferritins für den Eisenstoffwechsel. Verh. Dtsch. Ges. inn. Med., **58**, 705 (1952).
81. *Herbut, P. A., und Tamaki, H. T.*: Cirrhosis of the liver and diabetes as related to hemochromatosis. Amer. J. Clin. Path. **16**, 640 (1946).
82. *Herbut, P. A., Watson, J. S., und Perkins, E.*: Alloxan in experimental hemochromatosis. Amer. J. Clin. Path. **16**, 506 (1946).
83. *Hernberg, C. A.*: Skelettveränderungen bei Diabetes mellitus der Erwachsenen. Acta med. Scand. **143**, 1 (1952).
84. *Hobson, Q., und Fraser, R.*: Simmonds' disease following haematemesis. Gastric ulcer. Proc. Roy. Soc. Med., London **42**, 262 (1949).
85. *Holly, R. G.*: Intravenous Iron: Evaluation of the use of saccharated iron oxide in iron deficiency states in obstetrics and gynecology. Blood, Baltimore **6**, 1159 (1951).
86. *Horsters, H.*: Über den Eisengehalt der Organe bei Ikterus. Arch. exper. Path. Pharmak., Leipzig **152**, 198 (1930).
- 87a. *Hotz, H. W.*: Lebercirrhose und Hämatopoese. Erg. inn. Med. **34**, 1. Teil, 198 (1944).
- 87b. *Howell, J., und Wyatt, J. P.*: Development of pigmentary cirrhosis in Cooley's anemia. A. M. A. Arch. Path. **55**, 423 (1953).
88. *Hueck, W.*: Pigmentstudien. Beitr. path. Anat., Jena **54**, 68 (1912).
89. *Humphreys, G. H., und Southworth, H.*: Aplastic anemia terminated by removal of mediastinal tumour. Amer. J. Med. Sc. **210**, 501 (1945); zit. bei *Schwartz, S. O., und Blumenthal, S. A.* (159).

90. *Jaccard, D.*: Contribution à l'étude de la cirrhose pigmentaire. Thèse, Lausanne 1914.
91. *Jaffé, R.*: Über Entwicklung und Verlauf der experimentellen Lebercirrhose. Frankf. Zschr. Path. **24**, 241 (1921).
92. *Ingle, D. J.*, and *Higgins, G. M.*: Autotransplantation and regeneration of the adrenal gland. Endocrinology, Springfield **22**, 458 (1938).
93. *Josselin de Jong, R. de*: Lebercirrhose. Compt. rend. 1e Conf. Internat. Path. Géogr. Genève 1931, S. 38.
94. *Justin-Besançon, L.*, *Klotz, H.-P.*, *Barbier, P.*, und *Villiaumey*: L'effondrement des 17-cétostéroïdes urinaires et l'intérêt de l'implantation de testostérone dans la cirrhose bronzée. Bull. Soc. méd. Hôp., Paris **1950**, 414.
- 95a. *Kark, R. M.*: Two cases of aplastic anemia; one with secondary hemochromatosis following 290 transfusions in nine years, the other with secondary carcinoma of stomach. Guy's Hosp. Rep., London **87**, 343 (1937); zit. bei *Schwartz, S. O.*, und *Blumenthal, S. A.* (159).
- 95b. *Kaufman, N.*, *Cartaya, J. A.*, *White, P. L.*, *Hegsted, D. M.*, und *Kinney, T. D.*: An attempt to produce hemochromatosis experimentally and the effect of high levels of copper and choline in the diet. J. Nutrition **46**, 433 (1952).
96. *Keschner, H. W.*: Heart in hemochromatosis. South Med. J., Birmingham, Ala. **44**, 927 (1951); ref. in *Karsner, H. T.*, und *Sanford, A. H.*: The 1951 Year Book of Pathology and Clinical Pathology, S. 90. The Year Book Publishers, Chicago 1951.
97. *King, W. E.*, und *Downie, E.*: Hæmochromatosis. Observations on the incidence and on the value of liver biopsy in diagnosis. Quart. J. Med., Oxford **16**, 247 (1947).
98. *Koch, R. E.*, und *Karl, M. M.*: The clinical use of needle biopsy of the liver. Gastroenterology, Baltimore **10**, 801 (1948).
99. *Koszewski, B. J.*: Über die Hämosiderinphagocytose in den Knochenmarksplasmazellen. Helvet. med. acta **18**, 175 (1951).
- 100a. *Koszewski, B. J.*: The occurrence of megaloblastic erythropoiesis in patients with hemochromatosis. Blood, Baltimore **7**, 1182 (1952).
- 100b. *Koszewski, B. J.*: Zur Methodik des Hämosiderinnachweises in den Blut- und Knochenmarksausstrichen. Klin. Wschr. **30**, 926 (1952).
101. *Koszewski, B. J.*: Beiträge zur Klinik der Hämochromatose mit besonderer Berücksichtigung der hämatologischen Veränderungen (in Vorbereitung).
102. *Labhart, A.*, und *Courvoisier, B.*: Osteoporose bei Eunuchismus. Helv. med. acta **17**, 475 (1950).
103. *Laufberger, V.*: Sur la cristallisation de la ferritine. Bull. Soc. chim. biol., Paris **19**, 1576 (1937).
104. *Laurell, C. B.*: Studies on the transportation and metabolism of iron in the body – with special reference to the iron-binding component in human plasma. Acta physiol. Scand. **14**, Suppl. 46 (1947).
105. *Ledoux, E.*, und *Baufle, P.*: Présence d'hormones hypophysaires dans les urines de malades atteints de cirrhose pigmentaire. Bull. Acad. méd., Paris **118**, 382 (1937).
106. *Lee, C. S.*: Histochemical studies of the ceroid pigment of rats and mice and its relation to necrosis. J. Nat. Cancer Inst., Wash. **11**, 339 (1950).
107. *Lemieux, R.*, *Perron, J.-E.*, und *Nadeau, H.*: Cirrhose pigmentaire et syndrome de Milkman-Debray-Looser. Laval méd., Quebec **13**, 562 (1948).
108. *Levinson, S. A.*, und *Lomazzi, L. R.*: Agnogenic myeloid metaplasia of the spleen. Amer. J. Clin. Path. **17**, 449 (1947).
109. *Lewey, F. H.*, und *Govons, S. R.*: Hemochromatotic pigmentation of the central nervous system. J. Neuropath., Baltimore **1**, 129 (1942).

110. *Lillie, R. D.*: Histopathologic Technic. Blakiston, Philadelphia und Toronto 1948.
111. *Lillie, R. D., Daft, F. S., und Sebrell, W. H. jr.*: Cirrhosis of the liver in rats on a deficient diet and the effect of alcohol. Pub. Health Rep., Wash. **56**, 1255 (1941).
112. *Lillie, R. D., Ashburn, L. L., Sebrell, W. H., Daft, F. S., und Lowry, J. V.*: Histogenesis and repair of the hepatic cirrhosis in rats produced on low protein diets and preventable with choline. Pub. Health Rep., Wash. **57**, 502 (1942).
- 113a. *Lintzel, W.*: Neuere Ergebnisse der Erforschung des Eisenstoffwechsels. Erg. Physiol. **31**, 844 (1931).
- 113b. *Löhr, K., und Reinwein, H.*: Konkordantes Auftreten von Lebercirrhose und Diabetes mellitus (Hämochromatose) bei eineiigen Zwillingen. Dtsch. Arch. klin. Med. **200**, 53 (1952).
114. *MacKey, R.*: An unusual case of aplastic anemia with organ changes resembling hemochromatosis. Med. J. Australia **1**, 172 (1942); zit. bei *Schwartz, S. O.*, und *Blumenthal, S. A.* (1959).
115. *Magnuson, H. J., und Raulston, B. O.*: The iron content of the skin in hemochromatosis. Ann. Int. Med., Lancaster **16**, 687 (1942).
116. *Mallory, F. B.*: The relation of chronic poisoning with copper to hemochromatosis. Amer. J. Path. **1**, 117 (1925).
117. *Marie, P.*: Sur un cas de diabète bronzé suivi d'autopsie. Sem. méd., Paris **15**, 229 (1895).
- 118a. *Markoff, N.*: Die myelogene Osteopathie. Die normalen und pathologischen Beziehungen zum Knochen. Erg. inn. Med. **61**, 132 (1942).
- 118b. *Masshoff, W., und Gruner, P.*: Das Eisen im punktierten Knochenmark. Acta Haemat., Basel **5**, 19 (1951).
119. *Mayor, G.*: Hepatogene Osteopathien. Beitr. Path. Anat. **106**, 408 (1942).
120. *Meyenburg, H. v. und Grumbach, A.*: Ueber eine unter dem Bild der Pseudotuberkulose verlaufende B. Morgan Nr. 1-Infektion beim Menschen. Schweiz. med. Wschr. **77**, 1155 (1947).
121. *Meyer, G., de und Sarasin, P.*: Un cas d'ostéarthropathie hypertrophiante pneumique de Pierre Marie associée à une cirrhose biliaire. Schweiz. med. Wschr. **80**, 1230 (1950).
122. *Michaelis, L.*: Ferritin and Apoferritin. Advances in protein chem. **3**, 53 (1947).
123. *Mitchell, H. H., und Hamilton, T. S.*: Dermal excretion under controlled environmental conditions of nitrogen and minerals in human subjects, with particular reference to calcium and iron. J. Biol. Chem., Baltimore **178**, 345 (1949).
124. *Muir, R., und Young, J. S.*: The relation of the liver to the disposal of hemoglobin. J. Path. Bact., London **35**, 113 (1932); zit. bei *Muirhead* und Mitarb. (1925).
125. *Muirhead, E. E., Crass, G., Jones, F., und Hill, J. M.*: Iron overload (hemosiderosis) aggravated by blood transfusions. A. M. A. Arch. Int. Med. **83**, 477 (1949).
126. *Neukomm, S.*: Fer, système réticulo-endothélial et échanges dermoépidermiques (tissus normaux et cancéreux). Schweiz. Zschr. Path. **9**, 161 (1946).
127. *Neukomm, S.*: La régulation physico-chimique de la sidérémie. Acta haemat., Basel **2**, 213 (1949).
128. *Neumann, M. A.*: Hemochromatosis of the central nervous system. J. Neuro-path., Baltimore **7**, 19 (1948).
- 129a. *Norris, R. P., und McEven, F. J.*: Exogenous hemochromatosis following multiple blood transfusions. J. Amer. Med. Assoc. **143**, 740 (1950).
- 129b. *Nussbaumer, T., Plattner, H. C., und Rywlin, A.*: Hémochromatose juvénile chez trois sœurs et un frère avec consanguinité des parents. J. Génét. hum., Genève **1**, 53 (1952).

130. *Oebike, B.*: Wesen und Herkunft endogener Pigmente und ihre besondere Bedeutung für die Pigmentstoffwechselstörung der Hämochromatose. Veröff. Morph. Path. (Veröff. Konstit.- Wehrpath., Jena) **12**, Heft 56 (1943/50).
131. *Oppenheim, M.*: Die Myokardose bei Lebereirrhose. Schweiz. med. Wschr. **80**, 795 (1950).
132. *Orgel, M. N.*, und *Barr, D.*: Thyroid dysfunction in hemochromatosis. Endocrinology, Springfield **20**, 839 (1936).
133. *Pappenheimer, A. M.*, und *Schogoleff, C.*: The testis in vitamin E-deficient guinea-pigs. Amer. J. Path. **20**, 239 (1944).
134. *Pappenheimer, A. M.*, und *Victor, J.*: «Ceroid» pigment in human tissues. Amer. J. Path. **22**, 395 (1946).
135. *Pariscenti, P.*, *Silvestrini, F.*, und *Carbonera, P.*: Emocromatosi grave e diffusa con sindrome addisoniana predominante. Fol. Endocr., Pisa **3**, 759 (1950).
- 136a. *Plattner, H. C.*, *Nussbaumer, T.*, und *Rywlin, A.*: Hémochromatose juvénile et familiale avec syndrome endocrinomyocardique. Helvet. med. acta **18**, 499 (1951).
- 136b. *Plaut, A.*: Pituitary necrosis in routine necropsies. Amer. J. Path. **28**, 883 (1952).
137. *Polson, C. J.*: The failure of prolonged administration of iron to cause haemochromatosis. Brit. J. Exper. Path. **14**, 73 (1933); zit. bei *Brown, E. B.*, und Mitarb. (19).
138. *Popper, H.*, *György, P.*, und *Goldblatt, H.*: Fluorescent material (ceroid) in experimental nutritional cirrhosis. A. M. A. Arch. Path. **37**, 162 (1944).
139. *Post, J.*, *Benton, J. G.*, und *Breakstone, R.*: Observations on a cytoplasmic hepatic-cell pigment in man. A. M. A. Arch. Path. **52**, 67 (1951).
140. *Posternak, J.*: La cirrhose pigmentaire. Payot, Lausanne 1942; Thèse Genève 1942.
141. *Recklinghausen, v.*: Über Hämochromatose. Tageblatt 62. Versammlung Dtsch. Naturforscher und Ärzte. Heidelberg **1889**, 324.
142. *Robert, P.*: Über die Beziehung der Melaninbildung zu den in der Haut gespeicherten Schwermetallen. Schweiz. Zschr. Path. **10**, Suppl. S. 74 (1947).
143. *Robert, P.*, und *Zürcher, H.*: Pigmentstudien. Dermatologica, Basel **100**, 217 (1950).
- 144a. *Rogers, W. F.*: Familial hemochromatosis: with comments on adrenal function in hemochromatosis. Amer. J. Med. Sc. **220**, 530 (1950).
- 144b. *Rossi, N.*: Importanza delle «forme asintomatiche» nello studio della familiarità della cirrosi epatica. Folia heredit. path., Pavia **1**, 121 (1951).
145. *Rössle, R.*: Über die verschiedenen Formen der Eisenablagerung in der Leber. Verh. Dtsch. Path. Ges. **10**, 157 (1906).
146. *Rössle, R.*: Die hämochromatische Lebereirrhose. S. 415 in Hdb. der spez. path. Anat. und Hist. von *F. Henke* und *O. Lubarsch*. Bd. **5**, 1. Teil. J. Springer, Berlin 1930.
147. *Roth, O.*, *Jasiński, B.*, und *Bidder, H. v.*: Das Gewebeeisen beim Menschen bei normalen und pathologischen Zuständen. Helvet. med. acta **18**, 159 (1951).
148. *Rothlin, E.*: Beitrag zum Eisenstoffwechsel. Schweiz. med. Wschr. **74**, 583 (1944).
149. *Roulet, F.*: Methoden der pathologischen Histologie. Springer-Verlag, Wien 1948.
150. *Rous, P.*, und *Olivier, J.*: Experimental hemochromatosis. J. exper. Med., N. Y. **28**, 629 (1918).
151. *Rutishauser, P.*: Über Beziehungen zwischen Pigmentcirrhose der Leber, Zwischenzellatrophie des Hodens und Osteoporose. Inaug.-Diss. Zürich 1950.
152. *Sachs, H. W.*: Über die autogenen Pigmente, besonders das Lipofuscin und seine Abgrenzung vom Melanin. Beitr. path. Anat., Jena **108**, 267 (1943).

153. *Schmidt, M. B.*: Störungen des Eisenstoffwechsels und ihre Folgen. *Erg. allg. Path.* **35**, 105 (1940).
154. *Schmidt, R.*: Über das Vorkommen von ceroidhaltigen Zellen (Fluorocyten) in der Leber. *Virchows Arch. path. Anat.* **323**, 123 (1953).
155. *Schmorl*: Demonstration von drei Fällen von allgemeiner Hämochromatose. *Münch. med. Wschr.* **67**, 913 (1920).
156. *Schüpbach, A.*: Teleangiektasiebildung und Leberkrankheiten. *Schweiz. med. Wschr.* **73**, 1186 (1943).
157. *Schüpbach, A.*: Endokrines System und Skelett. *Helvet. med. acta* **15**, 537 (1948).
158. *Schüpbach, A.*: Postpartuales Myxödem und Simmondssche Krankheit. *Schweiz. med. Wschr.* **81**, 610 (1951).
159. *Schwartz, S. O.*, und *Blumenthal, S. A.*: Exogenous hemochromatosis resulting from blood transfusions. *Blood, Baltimore* **3**, 617 (1948).
- 160a. *Schwietzer, C. H.*: Eiweißmangel als ätiologisches Moment der Hämochromatose. *Dtsch. med. Wschr.* **77**, 17 (1952).
- 160b. *Schwietzer, C. H.*: Eisen, Eiweiß, Hämochromatose. *Verh. Dtsch. Ges. inn. Med.* **58**, 768 (1952).
161. *Serre, H.*, und *Mirouze, J.*: Les ostéoses métaboliques. *Ann. méd., Paris* **53**, 457 (1952).
162. *Sheldon, J. H.*: Hæmochromatosis. Oxford University Press; Humphrey Milford, London 1935.
163. *Soltermann, W.*: Experimentelle Studien zur Hämosiderose der Nieren bei allg. Hämochromatose. Inaug.-Diss. Bern 1952.
164. *Stinson, J. C.*, *Baggenstoss, A. H.*, und *Morlock, C. G.*: Pancreatic lesions associated with cirrhosis of the liver. *Amer. J. Clin. Path.* **22**, 117 (1952).
165. *Strassmann, G.*: Iron deposits in the brain compared with similar deposits in spleen, liver, lungs, and other organs, and their relationship to mental diseases and age. *Amer. J. Path.* **28**, 540 (1952).
166. *Ströder, U.*: Infantilismus und Myokardfibrose bei der Hämochromatose. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **189**, 141 (1942).
167. *Taylor, H. E.*: The possible role of ferritin in the production of shock in hemochromatosis. *Amer. J. Clin. Path.* **21**, 530 (1951).
168. *Taylor, J.*, *Stiven, D.*, und *Reid, E. W.*: Hæmochromatosis in a depancreatized cat. *J. Path. Bact., London* **34**, 793 (1931).
169. *Tobin, C. E.*: Effects of vitamin E-deficiency and cod liver oil on myopathy in mice. *A. M. A. Arch. Path.* **50**, 385 (1950).
170. *Tonutti, E.*: Hormonal gesteuerte Transformationsfelder der Nebennierenrinde? *Zschr. mikrosk.-anat. Forsch., Leipzig* **50**, 495 (1941).
171. *Tonutti, E.*: Zur Histophysiologie der Nebennierenrinde: Bau und Histochemie bei der Atrophie des Organes nach Hypophysektomie. *Zschr. mikrosk.-anat. Forsch., Leipzig* **51**, 346 (1942).
172. *Tonutti, E.*: Die Umbauvorgänge in den Transformationsfeldern der Nebennierenrinde als Grundlage der Beurteilung der Nebennierenrindenarbeit. *Zschr. mikrosk.-anat. Forsch., Leipzig* **52**, 32 (1942).
173. *Topp, J. H.*, und *Lindert, M. C. F.*: The Diagnosis of hemochromatosis by means of needle biopsy of the liver. *Gastroenterology, Baltimore* **10**, 813 (1948).
174. *Troisier*: Diabète sucré. *Bull. Soc. anat. Paris* **46**, 231 (1871).
175. *Trousseau, A.*: Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris, 2. Aufl., 2. Bd. J.-B. Baillière et fils, Paris 1865.
176. *Tucker, H. St. G. jr.*, *Moss, L. F.*, und *Williams, J. P.*: Hemochromatosis with death from heart failure. *Amer. Heart J.* **35**, 993 (1948).
- 177a. *Uehlinger, E.*: Die Skelettveränderungen bei Leukämie. *Fortschr. Röntgenstr.* **77**, 263 (1952).

- 177b. *Umlauft, W.*: Pseudotuberkulose und Hämochromatose. *Virchows Arch. path. Anat.* **280**, 18 (1931).
178. *Ungeheuer, H.*: Ein Fall von Bronzediabetes mit besonderer Berücksichtigung des Pigmentes. *Virchows Arch. path. Anat.* **216**, 86 (1914).
179. *Vannotti, A.*: Über die Pathogenese der Hämochromatose. *Helvet. med. acta* **4**, 755 (1937).
180. *Vannotti, A.*: L'élimination rénale du fer. *Schweiz. med. Wschr.* **77**, 79 (1947).
181. *Vannotti, A.*, und *Delachaux, A.*: Der Eisenstoffwechsel und seine klinische Bedeutung. Benno Schwabe, Basel 1942.
- 182a. *Volland, W.*: Gehirnbefunde bei Hämochromatose. *Zschr. inn. Med., Leipzig* **2**, 634 (1947); ref. in *Excerpta med., Amsterdam Sect. V*, **2**, 148 (1949).
- 182b. *Wallerstein, R. O.*, und *Robbins, S. L.*: Hemochromatosis after prolonged oral iron therapy in a patient with chronic hemolytic anemia. *Amer. J. Med.* **14**, 256 (1953).
183. *Walther, B.*: Über die Bedeutung der Häm siderose der Nieren bei allgemeiner Hämochromatose. *Schweiz. Zschr. Path.* **10**, Suppl. S. 159 (1947).
184. *Walther, B.*: Nebennierenrinde und Hautpigmentation. *Schweiz. Zschr. Path.* **13**, 797 (1950).
185. *Walther, B.*: Funktionen der Nebennierenrinde, insbesondere der Zona glomerulosa (Nebennierenrinde und Hautpigmentation). *Acta endocr., K'hn.* **5**, 61 (1950).
186. *Warren, S.*, und *Drake, W. L.*: Primary carcinoma of the liver in hemochromatosis. *Amer. J. Path.* **27**, 573 (1951).
187. *Weber, F. P.*: Inborn and familial tendency to the development of hepatic cirrhosis. S. 112 in *Rare Diseases and Syndromes*. Staples Press, London 1946.
188. *Wernly, M.*: Die Osteomalacie. G. Thieme, Stuttgart 1952.
189. *Wernly, M.*, und *Berdj's-Chamsi, Ch.*: Les parathyroïdes humaines. Contribution à l'étude des hyperplasies et des adénomes. *Helvet. med. acta* **13** (1946), Suppl. 19.
- 190a. *Wuhrmann, F.*: Myocarditis – Myokardose – Myocardie. *Schweiz. med. Wschr.* **80**, 715 (1950).
- 190b. *Wuhrmann, F.*, und *Jasiński, B.*: Untersuchungen über die Bindung des Eisens und das Serumglobulin β_1 mit Hilfe des Radioeisens ^{59}Fe und dessen klinische Bedeutung. *Schweiz. med. Wschr.* **83**, 661 (1953).
191. *Wyatt, J. P.*, und *Goldenberg, H.*: Hemosiderosis in refractory anemia. *A. M. A. Arch. Int. Med.* **83**, 67 (1949).
192. *Wyllie, W. G.*, *Sheldon, W.*, *Bodian, M.*, und *Barlow, A.*: Idiopathic pulmonary hæmosiderosis (Essential brown induration of the lungs). *Quart. J. Med.*, Oxford **16**, 25 (1947).
193. *Zeltmacher, K.*, und *Bevans, M.*: Aplastic anemia and its association with hemochromatosis. *A. M. A. Arch. Int. Med.* **75**, 395 (1945).
194. *Zingg, W.*, und *Zollinger, H. U.*: Experimentelle Hämoglobin- und Häm siderin-speicherung in den Nierenmitochondrien. *Mikroskopie, Wien* **6**, 72 (1951).
195. *Zollinger, H. U.*: Pathologische Anatomie und Pathogenese des familiären Morbus hæmolyticus neonatorum (Erythroblastose, Hydrops congenitus, Icterus gravis neonat. usw.). *Helvet. paediatr. acta Suppl. II*, 127 (1946).
196. *Zollinger, H. U.*: Anurie bei Chromoproteinurie (Hämolyse niere, Crush-Niere). G. Thieme, Stuttgart 1952.
197. *Zollinger, H. U.*: Lokalisation und Bedeutung des Ceroid-Pigmentes. *Schweiz. Zschr. allg. Path.* (im Druck).

